

BEITRAG ZUR OTOTOXICITÄT DES GENTAMYCINS
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER NIERENFUNKTION
(GLOMERULÄRER FILTRATIONSRATE DURCH
EDTA-CLEARANCE)

GÖTZ RIEDEL

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026



Aus der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. W. Kley)

BEITRAG ZUR OTOTOXICITÄT DES GENTAMYCINS
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER NIERENFUNKTION
(GLOMERULÄRE FILTRATIONSRATE DURCH
EDTA-CLEARANCE)

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

GÖTZ RIEDEL

aus Bad Liebenwerda

Fachbereichsdekan:	Professor Dr. H. Langendorf
Referent:	Professor Dr. H.J. Theissing
Korreferent:	Professor Dr. W. Kley
Tag der mündlichen Prüfung:	18. Juni 1975

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLEN 1 · RUF 0 61 32 / 57 11

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
PROBLEMSTELLUNG	4
METHODE	8
A. Untersuchungen der Hör- und Gleichgewichts- funktion	8
1) Prüfung der Hörfunktion im Schwellenaudiogramm	8
2) Prüfung der Gleichgewichts(Vestibularis)funktion durch Elektronystagmographie (ENG)	10
3) Eigene Untersuchungen	14
B. Untersuchungen zur Ausscheidungsfunktion der Nieren	18
1) Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate mit Cr-51-EDTA	18
2) Untersuchungstechnik	20
C. Patientengut	22
ERGEBNISSE	23
Einfache Datenbeschreibung	23
Tabelle der Regressionsrechnung	30
Fallbericht einer Gentamycin-Ototoxikose	37
DISKUSSION	41
ZUSAMMENFASSUNG	51
LITERATURVERZEICHNIS	52

EINLEITUNG

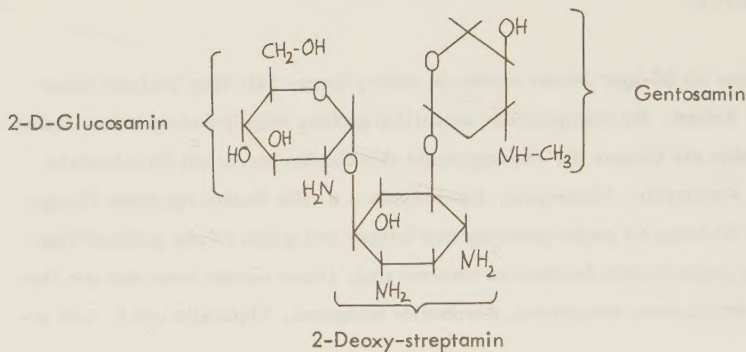
In den 50-iger bis 60-iger Jahren wurden in relativ kurzer Zeit eine Vielzahl neuer Antibiotika isoliert, die therapeutisch wesentlich größere Möglichkeiten boten. Dabei ragte besonders die Gruppe der Aminoglykosid-Antibiotika hervor mit Streptomycin, Neomycin, Kanamycin, Lincomycin, Gentamycin u.a. Die Bedeutung dieser Gruppe liegt in der Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger und gegen solche grampositiven Erreger, die gegen andere Antibiotika resistent sind. Dabei wurden besonders die Problemkeime *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Klebsiella* und *E. coli* erreicht.

Neben der ausgezeichneten antibakteriellen Wirksamkeit der Aminoglykosid-Antibiotika zeigten sie aber auch eine erhebliche ototoxische bzw. nephrotoxische Nebenwirkung, die ihren therapeutischen Anwendungsbereich einengte.

Eine hervorragende Rolle in dieser Gruppe erlangte das Gentamycin. Durch die minimalen Hemmkonzentrationen des Gentamycin im Vergleich zu denen des Streptomycin, Neomycin, Kanamycin (oder Colistin) mit der daraus resultierenden geringeren Toxizität, sein besonderes Verhalten in einer niedrigeren Resistenzsteigerung und seine unverminderte Wirksamkeit gegen Staphylokokken, auch wenn diese eine Resistenz gegen Neomycin, Kanamycin (und in den meisten Fällen auch Bacitracin) aufweisen, geht hervor, daß Gentamycin eindeutig wirksamer ist, als die anderen Aminoglykosid-Antibiotika (siehe 1. Intern. Symposium, Paris, 1967 (50) und 2. Intern. Symposium, Los Angeles, 1971 (51)).

Beim Gentamycin (Refobacin - E. Merck, Sulmycin - Byk-Essex; Garamycin - USA) handelt es sich um einen basischen, wasserlöslichen Breitband-Antibiotikum-Komplex, der bei Züchtung von erst neu beschriebenen Spezies der Gattungen *Mikromonospora purpurea* und *M. echinospora* entsteht. Er wurde erstmalig 1962 von WEINSTEIN und Mitarb. (J. Med. Chem. 6, 463 (1963) (160)) in den Forschungslaboratorien der Schering Corporation (USA) isoliert.

Nach eingehenden Untersuchungen von MAEHR u. SCHAFFNER 1967 (105) über die verschiedenen Komplextypen des Gentamycin (insges. ca. 16) kommt dem Gentamycin-A folgende Struktur zu



Es ist dem therapeutisch fast ausschließlich gebrauchten Gentamycin- C_1 chemisch sehr ähnlich (untereinander wahrscheinlich isomer (COOPER 1967 (27))).

Gentamycin wird als Sulfat isoliert.

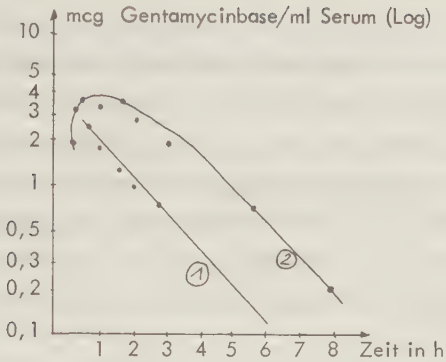
Die bakteriostatische bzw. bakterizide Wirkung des Gentamycin beruht auf der fehlerhaften Transkription der messenger-RNA, so daß die Proteinsynthese der Erreger gestört bzw. unmöglich ist (CHABBERT 1967 (26), BROCK 1966 (22), JACOBY 1967 (73), HAWKINS 1970 (61)).

Die Indikation für Gentamycin besteht bei schweren septischen Allgemeininfektionen, bei Sekundärinfektionen nach Verbrennungen 2. und 3. Grades und schweren bzw. chronischen therapieresistenten Harnwegsinfektionen (HEPDING u. WAHLIG 1966 (65), ALTUCCI 1965/66 (5), BRAYTON 1964 (20), BARBER 1966 (11), YOUNG L.S. 1967 (168)).

Da nach oraler Verabreichung von 1,2 - 1,5 g Gentamycin keine messbaren Blutspiegel zu finden waren (WEINSTEIN (100)), ist zur Erreichung therapeutischer Serumspiegel die parenterale Dosierung (i.m. oder i.v.) notwendig, wobei bei Allgemeininfektionen die Dosis von 0,8 - 1,0 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden während 7 - 10 Tagen voll ausreichen sollte (normale Nierenfunktion vorausgesetzt) (ANDRIAL 1969 (7), FEDERSPIEL 1971 (42)).

Die maximalen Serumspiegel werden schon in der ersten Stunde nach der Injektion erreicht, nach 8 Stunden liegen die Serumspiegel im Durchschnitt um 0,2 - 0,3 mcg/ml (HÖFFLER 1969 (66), KOBYLEZKI et al. 1969 (90)).

Abb. 1 (nach HÖFFLER 1969 (66))



- 1 = Mittlerer Serumspiegel bei 17 nierengesunden VP nach i.v. Injektion von 40 mg und
- 2 = bei 10 nierengesunden VP nach i.m. Injektion von 80 mg Gentamycinbase

Die Halbwertszeit des Gentamycin im Serum liegt bei 1,5 - 2 Std. und ist direkt abhängig von der Nierenfunktion, da Gentamycin fast ausschließlich durch glomeruläre Filtration wieder ausgeschieden wird. (Weitere Literatur zu Laboruntersuchungen 15, 24, 34, 52, 70, 71, 76, 113, 114, 134).

PROBLEMSTELLUNG

Die enge Verwandtschaft in der Struktur der Aminoglykosid-Antibiotika bei dem ausgezeichneten antibakteriellen Wirkungsspektrum ließ frühzeitig ototoxische Nebenwirkungen vermuten. Klinisch wurde der erste Fall von JAO u. JACKSON 1963 (75) als akutes Menière-Syndrom (Drehschwindel mit Erbrechen, objektivierbarer Nystagmus, Ohrensausen und innenohrschwerhörigkeit) mit anschließendem Verlust der Labyrinthfunktion beschrieben. Dabei war auffällig, daß die Schädigungen des 8. Hirn-Nerven hauptsächlich bei Patienten mit gleichzeitigen Nierenfunktionsstörungen auftraten (JACKSON 1967 (71)).

Hauptverantwortlich für die Ototoxizität waren weiter die Faktoren:

- Gesamtdosen über 1 Gramm
- Plasmakonzentrationen des Gentamycins von über 12 mcg/ml
- Lebensalter der Patienten von über 60 Jahren
- vorhergehende antibiotische Therapie mit möglichen ototoxischen Substanzen.

Sorgfältige klinische Untersuchungen über einen Zeitraum von 7 Jahren (1962 - 1969) in einer Zusammenstellung von über 1.100 Fällen mit Auswertung aller erreichbaren Daten in den USA bestätigen sowohl den wertvollen therapeutischen Effekt des Gentamycin als auch seine Ototoxizität mit 2,8 % (JACKSON u. ARCIERI 1971 (72), FALCO 1969 (35)).

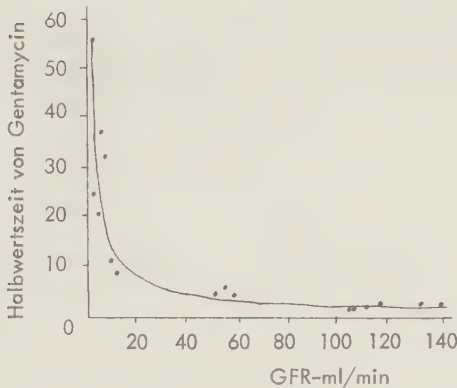
Berichte von über 300 genau beobachteten und registrierten Fällen von P. FEDERSPIL von 1967 - 1971 geben die Ototoxizitätsrate sogar unter 2 % liegend an (FEDERSPIL 1971 (41)).

Viele weitere Arbeiten beschäftigen sich in neuerer Zeit mit der Ototoxizität der Aminoglykosid-Antibiotika, insbesondere auch der des Gentamycins (19, 20, 24, 28, 37-45, 70, 75, 98, 102, 112, 115, 120, 121, 124, 125, 128, 131, 132, 135, 138-142, 143, 148, 159, 162, 167). Dies führte zu einer gewissen Zurückhaltung bei der Anwendung dieser Antibiotika. Andererseits lehrte die Erfahrung der letzten Jahre, daß zahlreiche Krankheitskeime in zunehmendem Maße Resistenzen gegen die nicht ototoxischen Antibiotika entwickeln, daß die Allergien gegen die Antibiotika der Penicillingruppe zunehmen und daß Infektionen, insbesondere Wundinfektionen mit aeroben Erregern sich häufen, die nur noch auf Aminoglykosid-Antibiotika empfindlich sind (STAUSS u. HANTSCHKE 1973 (147)).

Obwohl die Abhängigkeit einer Schädigung des 8. Hirn-Nerven von der Nierenfunktion bei Gentamycintherapie bekannt ist, sind Berichte über klinische Prüfungen des Gentamycin zum Zusammenhang der Nierenfunktionseinschränkung und der Ototoxizität selten. (STRAUBE et al. 1972 (146))

Die Halbwertszeit des Gentamycin ist umgekehrt proportional der glomerulären Filtrationsrate der Nieren und proportional zum Verteilungsvolumen (A.-M. GYSELYNCK et al. 1971 (60), HÖFFLER 1969 (66)).

Abb. 2 Korrelation der Halbwertszeit von Gentamycin im Plasma zur glomerulären Filtrationsrate (GFR)
 $y = 89,8 \times GFR^{-0,78}$; $r = 0,95$
(nach GYSELYNCK et al. 1971 (60), S. 75)



Bei niedriger GFR, d.h. also eingeschränkter Nierenfunktion, ist mit einem höheren Serumspiegel und einer längeren Verweildauer des Gentamycin im Kreislauf zu rechnen. Dies ist entscheidend für die Ototoxizität des Gentamycin und bei der Berechnung der Dosisgröße zu beachten (siehe dazu auch die Abb. 3 und 4, wobei in Abb. 4 HÖFFLER den Zusammenhang zwischen Plasmakreatinin und Nierenfunktion (Inulin-clearance) vorher an Hand eigener Untersuchungen in Anlehnung an P. DOERING et al. 1953 (30), F. REUBI 1970 (127) u. M. SCHWAB 1963 (136) eindeutig bestimmt hat.).

Problem dieser Arbeit ist es, die Frage zu untersuchen, ob Änderungen der Hör-

und Gleichgewichtsreaktion in Abhängigkeit zur Nierenfunktion (Clearance) über einen Behandlungszeitraum von 10 Tagen feststellbar sind bei einer gleichbleibenden Tagesdosis von 80 mg Gentamycin.

Im allgemeinen wird mit einer Injektion von 80 mg tgl. ($\approx 0,8 - 1,0$ mg/kg KG.) über diesen Zeitraum der toxische Schwellenwert von 12 - 16 mcg/ml Gentamycin im Serum nicht erreicht (HÖFFLER 1971 (67), S. 51).

STRAUSS und HANTSCHKE konnten selbst bei - allerdings einmaliger - Dosierung von 5 mg/kg KG. keine ototoxischen Veränderungen feststellen und stellen damit den wichtigen Faktor Zeitdauer heraus (147).

Hier soll nun dazu ein Beitrag in der Gesamtschau der bekannten Fälle von Ototoxizität in Deutschland geliefert werden. Außerdem wird ein bisher nicht veröffentlichter Fall von wahrscheinlicher Ototoxizität im Zusammenhang mit einer Verbrennung berichtet.

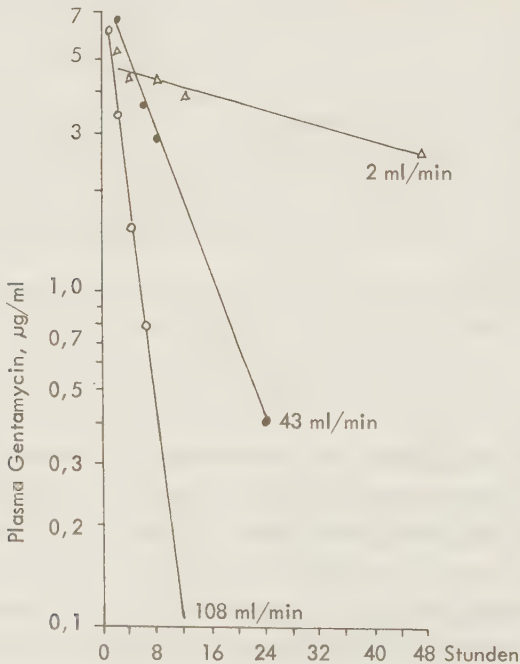


Abb. 3 Abnahme der Plasmakonzentration von Gentamycin nach einer i.v. Inj. (2 mg/kg) bei drei Pat. mit unterschiedl. glomerulären Filtrationsraten (GFR) (gemessen mit J-125-Iothalamat) nach GYSELYNCK, FORREY u. CUTLER (J. Inf. Dis. 124, 70-76 2. Int. Symp. on G., Los Angeles 1971 (60))

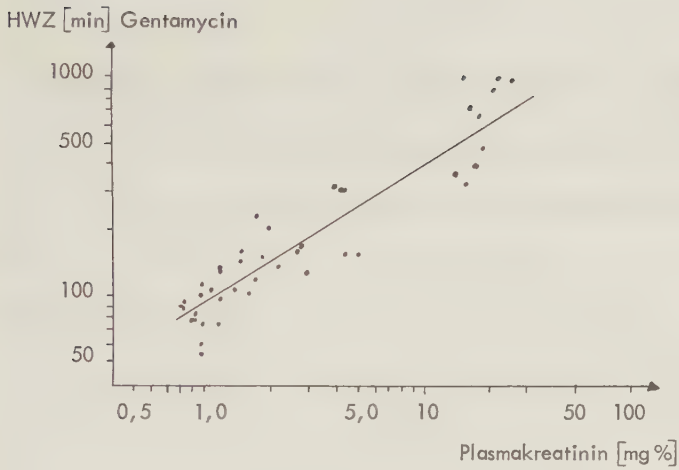


Abb. 4 Zusammenhang zwischen Plasmakreatinin und HWZ von G. nach Inj. von 40 mg G. bei 17 nierengesunden und 28 nierenkranken Patienten. nach D. HÖFFLER 1971 (67)

METHODE

Es wurden an jedem Patienten Untersuchungen zur Bestimmung des Hörvermögens und der Gleichgewichtsreaktion vorgenommen, sowie die Ausscheidungsfunktion der Niere (glomeruläre Filtrationsrate mit EDTA-Clearance) bestimmt.

A. UNTERSUCHUNGEN DER HÖR- UND GLEICHGEWICHTSFUNKTION

Neben den Funktionsprüfungen (Tonschwellenaudiogramm, Elektronystagmogramm (ENG)) wurde bei allen Patienten jeweils eine klinische Untersuchung mit Anamnese, Palpation und Otoskopie durchgeführt. Bei der Untersuchung wurde weiterhin nach dem Auftreten von Spontan- und Provokationsnystagmus gefahndet und die calorische Erregbarkeit der Labyrinth getestet. Da bei peripheren Schäden des 8. Hirn-Nerven (N. vestibulocochlearis) das Auftreten von Schwindel ein feineres Zeichen als Nystagmus ist, wurden alle Patienten vor, während und nach der Gentamycin-Therapie genau und eindringlich über Schwindel, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Ohrensausen und Hörstörungen befragt.

1) Prüfung der Hörfunktion im Schwellenaudiogramm

Es wurde jeweils ein Tonaudiogramm in Hörverlust- oder Relativdarstellung mit einem Audiometer (Atlas-Audiometer EM 40) aufgezeichnet.

Bei dieser Darstellungsform wird in jeder einzelnen Frequenz von der subjektiven Hörschwelle ausgegangen; sie wird deshalb als horizontale Gerade gezeichnet (Abb. 5), obwohl sie in den tiefen und hohen Tonlagen bei größeren physikalischen Schalldrücken liegt, als im Bereich um 1000 Hz. Diese Aufzeichnungsweise benutzt als Nulllinie somit die subjektive Hörschwelle. Der Terminus Hörverlustdarstellung ergibt sich aus der Tatsache, daß der gemessene Hörverlust des Patienten in jeder Frequenz unmittelbar bezogen ist auf die Hörschwelle des Normalhörenden. Die Eichung bezieht sich also nicht auf einen -frequenzunabhängigen- physikalischen Wert, sondern auf eine -frequenzabhängige- physiologische Konstante (LEHNHARDT 1970 (100)).

Dieses Audiometer erzeugt reine Töne in Oktav- oder Halboktavabständen von C bis c⁶ (64 Hz - 11.584 Hz), die durch Lautstärkeregler von der Hörschwelle bis zur Unbehaglichkeitsschwelle verstärkt werden können. Die Töne wurden für jedes Ohr einzeln - ggf. unter Ausschaltung des anderen Ohres durch Vertäubung - zunächst mittels Kopfhörer über Luftleitung und anschließend mit einem Knochenleitungshörer über Knochenleitung gegeben. Von der Nulllinie der Hörschwelle des Normalhörenden wurde jede Frequenz in Stufen von 5 dB verstärkt, bis sie vom Patienten gehört wurde. Die Hörschwellen für

die einzelnen Frequenzen wurden markiert. Durch Verbinden der einzelnen Hörschwellenpunkte erhält man die Hörschwellenkurve für Luftleitung und Knochenleitung.

Das Dezibel (dB) ist das logarithmische Verhältnismaß zwischen dem Bezugsschalldruck und dem Prüfschalldruck. Nur so läßt sich der große Umfang des zu erfassenden Schalldruckbereiches darstellen. 0 dB entsprechen in der physikalisch exakten Absolutdarstellung einem Schalldruck von 0,0002 Mikrobar, die Schmerzschwelle liegt bei etwa 120 dB (= 2.000 Mikrobar).

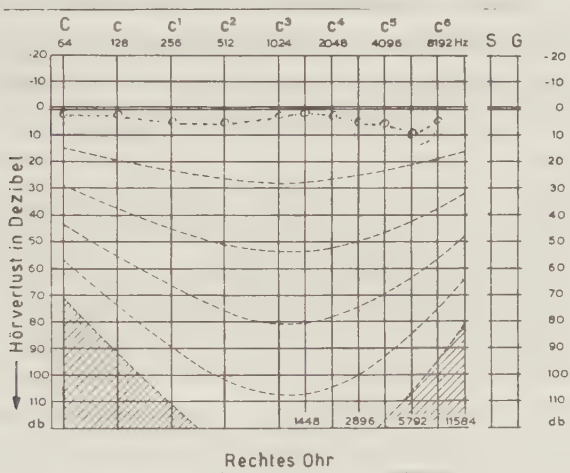


Abb. 5 Audiogramm

- - - - ○ (schwarz) Knochenleitung
- — ○ (grün) re Ohr
- x — x (rot) li Ohr

2) Prüfung der Gleichgewichts (Vestibularis-)funktion durch Elektornystagmographie (ENG)

Der Nystagmus stellt als oculovestibulärer Reflex ein wichtiges erfassbares und meßbares Zeichen des vestibulären Systems dar. Er ist nach JONGKEES 1969 (78), S. 36, definiert als rhythmische Bewegungen der Augen um eine bestimmte Achse, wobei sich langsame und schnelle Phasen abwechseln. Verursacht werden diese Bewegungen hauptsächlich durch Bewegungen der Endolympe in den Bogengängen. Dadurch werden die Sinneshaare der Cupula abgelenkt und der fortgeleitete Reiz (Veränderung des Reizfolgestromes) verursacht. Von den Vestibulariskernen im Hirnstamm gelangen die Labyrinthreize über das hintere Längsbündel und die Formatio reticularis zu den Augenmuskelnkernen.

Die in dieser Arbeit gemessenen Labyrinthreize sind durch horizontale Winkelbeschleunigungen verursacht, beschränken sich also auf den horizontalen Rechts- und Linksnystagmus.

Das ENG stellt eine exakte Methode zur Messung der Augenbewegungen dar und ist seit JUNG (1939a (82), 1948 (84), 1948 (87), 1953 (85)), JUNG und MITTERMAIER (1939 (86)) und MITTERMAIER (1952 (107), 1952 (108)) durch einen unterschwellig angetriebenen Drehstuhl nach TÖNNIES 1932 (152) eine klinische Routinemethode zur Untersuchung des optisch-vestibulären Systems (KORNHUBER 1966 (93)). Allerdings ist ein spezifischer Nachteil der Drehprüfung, daß beide Labyrinth zusammen untersucht werden und die Entscheidung, welches gegebenenfalls pathologisch ist, nicht einfach ist. Diese Methode basiert darauf, daß das Auge einen elektrischen Dipol bildet, der (ausgehend von einer entsprechenden elektrischen Polarisation der Sinneszellen in der Netzhaut) an der Retina negativ, an der Cornea positiv geladen ist (DU BOIS-REYMOND 1849 (33)). Eine Bewegung des vorderen Augenpols in Richtung zur betreffenden Elektrode bewirkt eine positive, eine Bewegung von der Elektrode weg eine negative Potentialverschiebung. Je mehr also die elektronegative Retina der Elektrode zugewandt ist, desto stärker ist deren negatives Potential gegen weiter entfernte Gebiete (JUNG 1953 (85)). Dieser Effekt ist unabhängig davon, ob die Augen während der Ableitung geöffnet oder geschlossen sind. Die Potentialverschiebungen oder -änderungen, die durch die synchronen Bewegungen für beide Augen addiert werden, lassen sich durch Silberelektroden ableiten. Dabei sind die Potentialänderungen den Augenbewegungen bzw. Blickwinkeländerungen nahezu proportional und lassen ein exaktes Bild aller Augenbewegungen bis minimal 1° - 2° zu. Die für die

Ableitung verwendeten Elektroden werden im allgemeinen nicht unmittelbar auf der Augapfelloberfläche, sondern an der Außenseite der benachbarten Gewebe, also an den Lidrändern, befestigt. Für die Registrierung horizontaler Augenbewegungen werden die ableitenden Elektroden seitlich neben den Augen, für die Registrierung vertikaler Bewegungen über oder/und unter den Augen angebracht (schräge Bewegungen können entweder durch entsprechend angebrachte weitere Elektroden oder durch nachträgliche Analyse der Horizontal- und Vertikalregistrierungen erfaßt werden).

Im allgemeinen gilt das Hauptinteresse den horizontalen Augenbewegungen, wobei die damit verbundenen Potentialänderungen entweder vom äußeren gegen den inneren Lidwinkel eines Auges, vom äußeren oder inneren Lidwinkel eines Auges gegen einen indifferenten Ableitungspunkt (z.B. Ohr läppchen, wie bei den vorliegenden Untersuchungen) oder vom äußeren Lidwinkel eines Auges gegen den äußeren Lidwinkel des anderen Auges abgeleitet werden.

Neben der Elektronystagmographie gibt es noch andere Methoden, die Augenbewegungen zu registrieren, z.B. die Photoelektronystagmographie (von ALBERT 1969 (2)) u. a. In jüngster Zeit ist eine m.E. interessante und wichtige Methode von J. BLAUERT, Aachen (1972) (16) vorgestellt worden, die besonders auf die Prüfung der Geschwindigkeit der langsamen Phase des Nystagmus - durch calorische Reizung getrennt für jedes Labyrinth - ausgelegt ist:

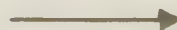
Seit den Arbeiten von HENRIKSSON 1955 (63) und anderen gilt als gesichert, daß von allen Nystagmusparametern die Geschwindigkeit der langsamen Phase das adäquate Maß für die Erregbarkeit des Vestibularapparates darstellt. Dennoch hat sich bisher die Messung der langsamen Phase in der Praxis nicht durchgesetzt, da sie den Einsatz eines Nystagmographen erfordert. Diese Geräte sind jedoch wegen des technischen Aufwandes, der nicht ganz einfachen Bedienbarkeit und der notwendigen Auswertarbeit für die routinemäßige Vestibularisprüfung in der Praxis nur bedingt geeignet. Deshalb wurde unter Ausnutzung neuer elektronischer Möglichkeiten ein auf die Erfordernisse der Vestibularisprüfung speziell zugeschnittener Analogrechner (Elektro-Nystagometer) entwickelt, der technisch wenig aufwendig und leicht bedienbar ist. Er ermittelt automatisch die Geschwindigkeit von schneller und langsamer Nystagmusphase und zeigt deren Momentanwerte sowie die in einem wählbaren Zeitraum auftretenden Maximalwerte an. Richtung und Stärke des Nystagmus sind somit unmittelbar ablesbar. Mit Hilfe eines speziellen Registrierschemas werden die Ergebnisse calorischer Vestibularisprüfungen in anschaulicher Weise dargestellt. (J. BLAUERT, Z. Laryng. Rhinol. 51 (1972), 110-117) (16).

Die elektronystagmographische Technik hat mehrere Vorteile: Die Untersuchung auf einem elektronisch gesteuerten Drehstuhl (Abb. 6) vermeidet durch unterschwelliges Andrehen

das Auftreten eines perrotatorischen Nystagmus und damit Interferenzen zwischen per- und postrotatorischem Nystagmus. Durch die Registrierung bei geschlossenen Augen werden weitere Interferenzfaktoren, vor allem die Fixation, ausgeschaltet, durch die eine Nystagmusreaktion beeinflusst werden kann. Außerdem können die Kurven nach einheitlichen Gesichtspunkten ausgewertet und mit früheren Befunden verglichen werden. Die Elektronystagmographie erlaubt außerdem eine exakte Formanalyse und damit die Unterscheidung zwischen verschiedenen Nystagmusarten, z.B. zwischen Spontan- und kongenitalem Nystagmus (JONGKEES 1968 (77)).

Bei elektronystagmographischen Untersuchungen ist eine einheitliche Untersuchungstechnik wichtig. Neben der Elektrodenanlage, der Kopfhaltung und -fixierung muß vor dem Abbremsen des Stuhles eine Zeit ohne Beschleunigungsreize, mit gleichmäßiger Geschwindigkeit, vergehen, um eine Interferenz zwischen per- und postrotatorischem Nystagmus (bei nicht ganz unterschwelliger Beschleunigung vorher) zu vermeiden (MAURIZI 1962 (106), ROSSBERG 1955 (129)).

Abb. 6



Dr. Ing. Dr. med. h. c. J. F. Tönnies Erben KG Laboratorium für medizinische Elektronik

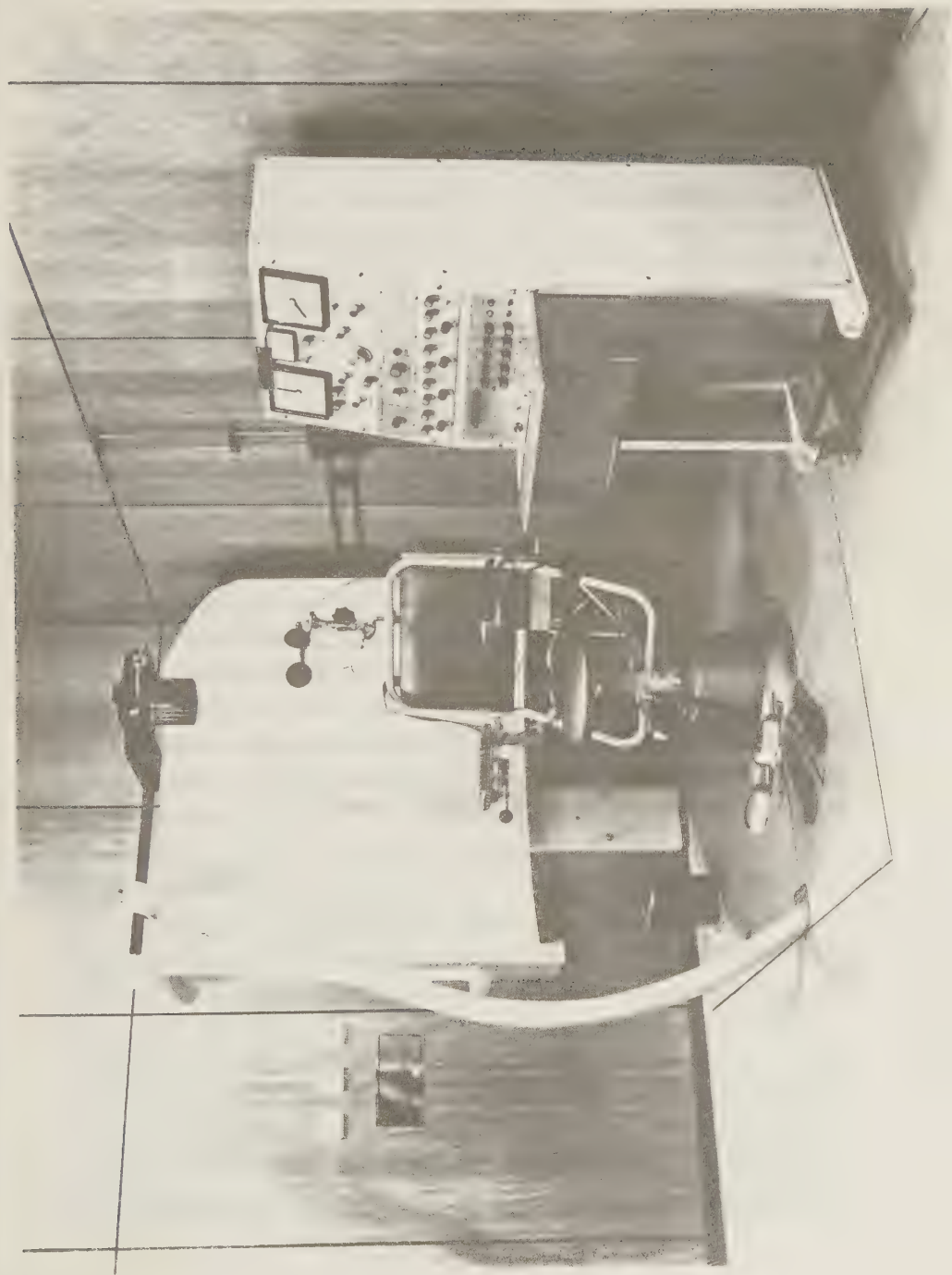
Präzisions-Drehstuhl mit Elektro-Nystagmograph

Für die exakte Prüfung des Drehnystagmus in Neurologie und Otologie

Mehrere hundert Drehstuhlanlagen nach Dr. Ing. J. F. Tönnies haben ihre Zuverlässigkeit und Genauigkeit im In- und Ausland bewiesen. Neben Drehstühlen für Planetendrehung und Anlagen mit geschlossenen Kamern sind für geringere Anforderungen auch einfachere Anlagen erhältlich. Für Arbeiten auf dem Gebiet der Vestibularis- und Hirnforschung wurden zahlreiche Sonderanfertigungen dieses Gerätes hergestellt. Als Neuentwicklung können jetzt ebenfalls servokontrollierte

Anlagen geliefert werden. Diese erlauben neben unter- und überschwelliger linearer Beschleunigung auch ein sinusförmiges Pendeln des Stuhls, wobei Amplitude und Frequenz unabhängig voneinander regelbar sind.

Das Foto zeigt eine Anlage mit Fußbodenversenkung, Vierkanal-Nystagmograph, Blickwinkel-Eicheinrichtung und optokinetischer Reizeinrichtung.



3) Eigene ENG-Untersuchungen

Die Untersuchungen wurden mit einem Tönnies'schen Drehstuhl (D 307, siehe Abb. 6) und Schreiber Physioscript PEE 4 der Fa. Schwarzer zur Registrierung von Spontan- oder rotatorischem Nystagmus mit einer Ableitung und einer Zeitkonstante durchgeführt. Bei dieser Elektronystagmographieeinrichtung werden die Potentialänderungen über einen - am Drehstuhl angebrachten - Vorverstärker (1000-fach vorverstärkte Modulation) abgeleitet und dann über metallische Schleifringe (im Sockel des Patientensessels) zu dem im Registrierteil untergebrachten Hauptverstärker weitergeleitet. Rotatorische Reizungen können dabei mit verschiedener Reizstärke durchgeführt werden: Die Andrehbeschleunigung kann zwischen $0,2^\circ/\text{sec}^2$ und $10^\circ/\text{sec}^2$ variiert werden, die maximale Drehgeschwindigkeit beträgt $250^\circ/\text{sec}$. Die negative Beschleunigung (Abbremsung) kann zwischen $0,2^\circ/\text{sec}^2$ und $10^\circ/\text{sec}^2$ bzw. einem plötzlichen Stopp verändert werden. Das Einhalten konstanter Versuchsbedingungen kann an den Meßinstrumenten überwacht werden.

Wenn die postrotatorische Nystagmusreaktion nach plötzlichem Stopp untersucht wird, kann die Reizstärke als Drehgeschwindigkeit vor der Abbremsung angegeben werden. Zwar hängt die Größe der negativen Beschleunigung von der Bremswirkung der Apparatur ab und variiert bei verschiedenen Drehgeschwindigkeiten nur in der Dauer. Da aber bei starken Verzögerungen nicht der Beschleunigungswert, sondern das Zeitintegral der Beschleunigung - und damit die vorhergehende Drehgeschwindigkeit - die Reizstärke repräsentiert (SCHAEDER 1939 (135), JUNG 1948 (87)), braucht die Bremsdauer des Stuhles nicht ermittelt zu werden.

Bei den Untersuchungen wurde immer der postrotatorische Nystagmus I und meist der postrotatorische Nystagmus II aufgezeichnet, aber aus technischen Gründen nur der Post I ausgewertet. Das ENG wurde so geschrieben, daß zuerst nach einem Spontanystagmus bei "Auge offen" und "Auge geschlossen" getestet wurde. Dann erfolgte die experimentelle Nystagmusprüfung: beginnend mit unterschwelliger Beschleunigung von $0,8^\circ/\text{sec}^2$ als Langdrehreiz bis zur Endgeschwindigkeit von $90^\circ/\text{sec}$. Nach erfolgter Drehung und Registrierung erfolgte die Berechnung der Differenz zwischen Rechtsdrehung und Linksdrehung hinsichtlich der Dauer, Frequenz und Gesamtamplitude der Post I.

a. Prüfung des Spontanystagmus

Der Patient sitzt ruhig und entspannt auf dem Drehstuhl und zwar so, daß die Augenhöhe

und das Mittellicht des Eichkreuzes eine Höhe sind. Der Patient sieht geradeaus auf das brennende Mittellicht, wobei der Kopf in der Kopfstütze gut anliegt. In diesem Zustand wird der Schreiber eingeschaltet, um den eventuellen Spontanystagmus zu prüfen. Dasselbe geschieht noch einmal bei geschlossenen Augen. Dabei muß der Patient darauf aufmerksam gemacht werden, die Augäpfel nicht zu rollen, sondern sich so zu verhalten wie im Schlaf. Der Mund bleibt leicht geöffnet.

b. Winkeleichung

Zur Eichung des Blickwinkels werden Willkürbewegungen mit dem Auge an einem vorgehaltenen Maß - im allgemeinen 15° bzw. 30° (hier 30°) - beiderseits von der Mittellinie durchgeführt. Der Patient sitzt in gleicher Stellung wie bei 3a. Er muß - bei arretiertem Kopf in der Kopfstütze - drei Blickwinkel von der Mittel des Eichkreuzes nach rechts und wieder zur Mitte durchführen, wobei nur die Augen bewegt werden dürfen, nicht der Kopf. Das gleiche geschieht nach li.

c. Drehreizung

Die erste Drehreizung erfolgt nach rechts mit einer Beschleunigung von $0,8^\circ/\text{sec}^2$ bis die Endgeschwindigkeit von $90^\circ/\text{sec}$ erreicht ist. Danach wird der Drehrundenanzeiger und der Schreiber für die Ableitung eingeschaltet und 10 Runden gedreht.

Nach 10 Runden wird die Bremsung ausgelöst. Der Schreiber bleibt solange eingeschaltet wie der Post I (bzw. auch der Post II) zu sehen ist. Danach wurde der Schreiber und das Laufwerk abgeschaltet. Nach 20 Minuten Pause wird das Gleiche in einer Linksdrehung durchgeführt.

d. Auswertung der Winkeleichung

Addieren der drei Ausschläge nach rechts und links. Die Quersumme der drei Spitzen für rechts und links ergibt den Eichwert für die Division (Divisor).

e. Auswertung der Ausschläge in der Gesamtlänge

Auf einem Papierstreifen werden die einzelnen Ausschläge aufgezeichnet. Man legt den Streifen für die Ausschläge nach unten (Linksnystagmus) mit der rechten, oberen Kante, für die Ausschläge nach oben (Rechtsnystagmus) mit der rechten unteren Kante an und zeichnet fortlaufend die einzelnen Ausschläge auf bis kein Post I mehr vorhanden ist.

Die gesamte Abmessung ergibt nach folgendem Beispiel die Gesamtamplitude:

$$\frac{\text{ausgezählte Länge (mm)} \times 30}{\text{Quersumme der Winkelleichung}} = \text{Gesamtamplitude}$$

f. Ausrechnung der Seitendifferenz in Prozent

Über die Größe der Seitenunterschiede bei vestibularisgesunden Personen liegen uneinheitliche Ergebnisse vor. Unterschiede der Untersuchungstechnik (verschiedene rotatorische Reizverfahren, Registrierung bei offenen oder geschlossenen Augen bzw. Nystagmographie oder Registrierung unter der Frenzelbrille) sind dafür wahrscheinlich die Ursache. Seitenunterschiede der Nystagmusreaktionen sind nicht bei allen Parametern gleich stark; die Differenz ist bei der Winkelgeschwindigkeit der langsamen Phase doppelt so häufig zu finden wie bei der Dauer des Nystagmus (JONGKEES et al. 1962 (81)). Die Schwankungsbreite ist bei Vergleich zwischen Post I und Post II für die Dauer beim Post II größer, für die Schlagzahl beim Post I (FRENZEL 1954 (46)). Die individuelle Rechts-Links-Differenz soll bei mehrfacher Untersuchung relativ konstant sein (v. ALBERT 1969 (3)).

Von VISSER 1963 (156) ist ein Vorschlag zur Vermeidung dieser Schwierigkeiten gemacht worden: Er gibt Unterschiede als relative Seitendifferenzen nach der Formel

$$D_{\text{rel.}} = \frac{\text{Gesamtamplitude rechts} - \text{links}}{\text{Gesamtamplitude rechts} + \text{links}} \times 100 \quad (\text{in } \%)$$

an. Nach dieser Formel sind die Werte in dieser Arbeit bestimmt worden. Die Bezugsgröße ist die Gesamtreaktion. Eine graphische Ermittlung der Seitendifferenz ist auf diese Weise leicht möglich (siehe Abb. 7). R. P. GULICK 1964 (59) gab den Grenzwert dieser relativen Seitendifferenz bei thermischer Prüfung mit 17 % an. Von ALBERT 1969 (3) gibt eigene vorläufige Ergebnisse mit 11 % für die Winkelgeschwindigkeit der langsamen Phase des Post I, 13 % für die Dauer und 18 % für die Frequenz des Post I an. Nach JONGKEES (79) ist ein pathologischer Wert oberhalb von 21 % gegeben, von VISSER 1963 (156) selbst werden die Grenzwerte mit 7 % für die Dauer und 20 % für die Gesamtamplitude angegeben.

(Die Nystagmusdauer wächst nur bis 30°/sec, danach bleibt sie relativ konstant. Begründung: wahrscheinlich nur durch die Dauer der Cupulaauslenkung bedingt automatisch wirkende elastische Rückstellkräfte - unabhängig von der Größe der Auslenkung der Cupula. JONGKEES 1969 (78))

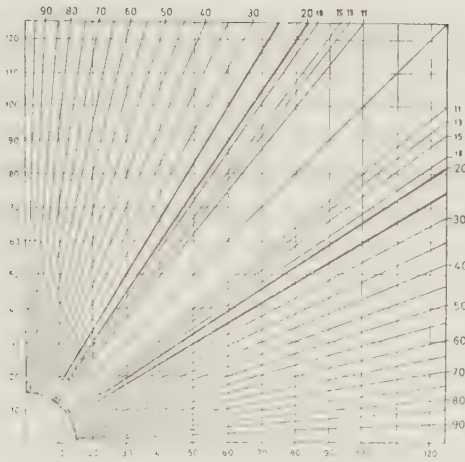


Abb. 7 graph. Darstellung der relativen Seitendifferenz nach VISSER (1963)

Die Grenze einer normalen Seitendifferenz bei calorischer oder rotatorischer Vestibularisprüfung wird sonst durchschnittlich mit etwa 20 % - 30 % angenommen (PFALTZ 1957 (118), 1960 (119), JONGKEES et al. 1962 (81), KOCH 1959 (91), JUNG 1948 (87), KIRSTEIN 1954 (89), PETERMANN 1953 (117), ANDERSEN 1954 (6) und INO 1962 (69)). Die Interferenzerscheinungen zwischen einem Spontan- und einem Provokationsnystagmus zeigen ein algebraisches Verhalten (Summation beider Energien) (ARSLAN 1955 (9)).

Für die Analyse des Richtungsüberwiegens muß berücksichtigt werden, daß der willkürliche Blick in die Richtung der schnellen Nystagmusphase zu einer Verstärkung des Nystagmus führt, während ein Blick in die entgegengesetzte Richtung eine Abschwächung bewirkt. Bei der Untersuchung eines Patienten mit Richtungsüberwiegen wird die übliche Aufforderung zum Blick "geradeaus" bereits eine Blickwendung mit nachfolgender Nystagmusabschwächung darstellen. Denn auf Grund der vestibulären Tonusdifferenz weicht die spontane Augenstellung von der Mittellinie ab (CARMICHAEL 1965 (25)). Nach FRENZEL 1957 (47) tritt ein pathologisches Richtungsüberwiegen ohne Spontan- oder Provokationsnystagmus nicht auf (zitiert nach von ALBERT 1969 (3), S. 27).

B. UNTERSUCHUNGEN ZUR AUSSCHIEDUNGSFUNKTION DER NIEREN

1) Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate mit Cr^{51} -EDTA ^{†)} (nach REUBI 1970 (127))

a. Definition

Der Begriff "Clearance" wurde von VAN SLYKE (MÖLLER et al. 1928 (109)) als diejenige Plasmamenge definiert, die in den Nieren innerhalb einer gegebenen Zeit von einer bestimmten Menge Substanz befreit (geklärt) wird.

Theoretisch gilt folgende Formel:

$$C = \frac{U \times V}{P}$$

C = Clearance (ml/min)
 P = Konzentration der betreffenden Substanz im Plasma (mg/ml)
 U = Konzentration der betreffenden Substanz im Urin (mg/ml)
 V = Urin-Zeit-Volumen

b. Glomeruläre Filtrationsrate (Clearance)

Unter der Voraussetzung, daß eine Substanz a (Inulin, Natrium-Thiosulfat, Cr^{51} -Äthylendiamintetraacetat (EDTA)) nur glomerulär frei filtriert wird, aber tubulär weder rück-sorbiert noch sezerniert wird, noch anderweitig abgebaut bzw. neugebildet wird, ist die - in der Zeiteinheit - im Glomerulum filtrierte Menge Substanz a gleich der im Endharn - in der Zeiteinheit - ausgeschiedenen Menge der Substanz a .

Da Menge = Volumen $\times$ Konzentration ist, gilt also folgende Gleichung

$$C \times P_a = V \times U_a$$

oder $C = \frac{U_a \times V}{P_a}$

wobei C = Glomerulumfiltrat (ml/min)
 P_a = Konzentration der Substanz a im Plasma (mg/ml)
 U_a = Konzentration der Substanz a im Urin (mg/ml)
 V = Endharnvolumen (ml/min) ist.

Daraus läßt sich unschwer ableiten, daß das Glomerulumfiltrat durch die Clearance einer Substanz a gegeben ist.

^{†)} Die Untersuchungsergebnisse, die in dieser Arbeit Verwendung fanden, wurden in der Nuklearmedizinischen Abteilung (Lfd. Arzt: Oberarzt Dr. H. Weissenstein) des Bundeswehrzentrankenhauses Koblenz angefertigt.

c. Bestimmung der renalen Plasmadurchströmung (PAH-Clearance)

Die Bestimmung erfolgt nach dem Fickschen Prinzip. Nach dieser Methode kann die Durchblutung eines Organes berechnet werden, vorausgesetzt, daß dieses Organ eine chemisch bestimmbare Substanz aufnimmt oder ausscheidet, und weiter vorausgesetzt, daß die - in der Minute ausgeschiedene oder aufgenommene Substanzmenge und die Konzentration dieser Substanz im arteriellen und venösen Blut bekannt sind. (Beispiel = Messung des Herzminutenvolumens über die Sauerstoffaufnahme der Lungen und die Sauerstoffsättigung im arteriellen und venösen Blut.)

Es gilt demnach folgende Gleichung

$$\text{renale Plasmadurchströmung} = \frac{U \times V}{P - R}$$

Dabei bedeuten: V = Urin-Zeit-Volumen (ml/min)

U = Konzentration der ausgeschiedenen Substanz im Urin (mg/ml)

P = Konzentration der Substanz im arteriellen Blut (mg/ml)

R = Konzentration der Substanz im venösen Blut (mg/ml)

Der besondere Nachteil dieser Methode liegt in der Bestimmung der Substanzkonzentration im Nierenvenenblut durch Nierenvenenkatheterismus. Dieser Nachteil wurde durch die Anwendung von Substanzen (z. B. Paraaminohippursäure = PAH, Jodopyrazet = Diodrast), die durch die Nieren so vollständig und so rasch ausgeschieden werden, daß die Konzentration im Nierenvenenblut praktisch vernachlässigbar ist, aufgehoben.

Es gilt also

$$\text{renale Plasmadurchströmung} = \frac{U_{\text{PAH}} \times V}{P_{\text{PAH}} - R_{\text{PAH}}}$$

oder bei Vernachlässigung von R_{PAH}

$$\text{renale Plasmadurchströmung} = \frac{U_{\text{PAH}} \times V}{P_{\text{PAH}}}$$

Dieser Ausdruck entspricht der PAH-Clearance und wird allgemein als effektive Plasmadurchströmung (renal plasma flow = RPF) bezeichnet.

2) Untersuchungstechnik

Die klassische Durchführung beider Clearance-Methoden setzt eine Dauertropfinfusion für die Zufuhr der Testsubstanzen voraus, damit sich der Blutspiegel der injizierten Testsubstanzen möglichst wenig ändert (steady-state-clearance). Zur genauen Kenntnis der Größe der Diurese ist das Einführen eines Katheters in die Blase und das Spülen der Blase nach jeder Entleerung notwendig (W. GOLDRING, H. CHASIS 1944 (53)).

Da das Anlegen und Überwachen einer Dauertropfinfusion für eine steady-state-Clearance bei routinemäßiger klinischer Durchführung recht umständlich ist, und das Risiko des Blasenkateterismus möglichst vermieden werden soll, ist man schon längere Zeit bemüht, vereinfachte Techniken zu finden. Dabei benutzt man erfolgreich als Testsubstanzen Isotopen (137, 36, 49, 158, 95, 96).

Bei den hier vorgenommenen Untersuchungen wurde nach folgendem Prinzip verfahren. Zur Erzielung hinreichender steady-state Bedingungen wurden als Testsubstanzen $40 \mu\text{Ci Cr}^{51}\text{-EDTA}$ (Cr^{51} -markiertes $\text{Na}_2\text{Cr}^{\text{äthylendiamintetraacetat}}$) zur Bestimmung der glomerulären Clearance bzw. $40 \mu\text{Ci Jod-125-o-J-Hippursäure}$ ($\text{J}^{125}\text{-o-Hippuran}$) zur Bestimmung der renalen Plasmadurchströmung in Form eines subcutanen Depots an der Unterschenkelinnenseite (je Unterschenkel $20 \mu\text{Ci Cr}^{51}\text{-EDTA}$ bzw. $\text{J}^{125}\text{-o-Hippuran}$) injiziert. Zur Erzielung einer ausgeglichenen Diurese tranken die Patienten 25 Minuten vor Injektion 500 ml Wasser oder Tee und während der Untersuchung dann weitere ca. 250 ml (Gesamtmenge 10 ml/kg Körpergewicht). 15 Minuten post injectionem wurde die Blase spontan entleert (nicht durch einen Katheter), der Urin wurde verworfen. In weiteren Abständen von ca. 15 Min. wurde die Blase dreimal entleert (30 Min., 45 Min., 60 Min.) und jeweils die gesamte Menge Urin aufgefangen und gemessen. Parallel dazu wurde 4 mal 10 ml heparinisiertes Blut abgenommen. Für die "blinde" Technik der spontanen Blasenentleerung kamen nur Patienten in Frage, bei denen vorher anlässlich eines Nephrogrammes (mit der Technik nach BIANCHI et al. 1964 (14)) eine einwandfreie Blasenentleerung erwiesen war. Bei einer Diurese von mehr als 2 ml/min ist die Urinmenge dann so groß, daß der Entleerungsfehler der Blase tolerierbar wird (KUNI et al. 1970 (96)). Die Sammelzeiten wurden möglichst exakt registriert.

Nach Beendigung der Untersuchungen wird jeweils die Impulsrate im Plasma und Urin gemessen (jeweils 1 ml im Tricarb). Die Clearance wurde nach der klassischen Formel

$$\text{Clearance} = \frac{\text{Urinkonzentration} \times \text{Urinvolumen/Zeit}}{\text{Plasmakonzentration (Mittelwert von Beginn und Ende der jeweiligen Periode)}}$$

berechnet.

Wegen der verschiedenen Imponderabilien bei dieser Technik (Restharmengen bei gestörter spontaner Miktion, unterschiedliche Diffusion aus dem Depot in verschiedenen Lebensaltern und bei verschiedenem Geschlecht, unzureichende Diurese, Zeitdifferenzen) sei ausdrücklich diese Methode als "semiquantitatives Verfahren" oder "indirekte" Clearancebestimmung im Gegensatz zur direkten Clearancebestimmung nach der andeutungsweise beschriebenen klassischen Methode bezeichnet. Weitere Berichte über Änderungen des Depots und Verlängerung der Zeitintervalle sprechen von Verbesserungen der steady-state Bedingungen der Ergebnisse (KUNI 1971 (97), BONGARTZ 1972 (18)). Als Verlaufskontrolle dieser Untersuchungsserie sind aber die Daten sicher zu verwerten, ohne Aussagen über die absolute Nierenfunktion machen zu wollen.

C. PATIENTENGUT

Die Untersuchungen wurden in der HNO-Abteilung (Ltd. Arzt Oberstarzt Dr. Vogt) und der Abteilung für Nuklearmedizin des Bundeswehrzentrankenhauses Koblenz durchgeführt. Es wurden 54 Patienten (43 männl. und 11 weibl. Geschlechts) im Alter von 12 - 80 Jahren, die fast ausschließlich an Erkrankungen der Nieren und der ableitenden Harnwege litten (1 Verbrennungspatient, siehe Fallbericht), an drei verschiedenen Zeitpunkten untersucht

- a) zur Hör- und Gleichgewichtsfunktion
- b) zur Ausscheidungsfunktion der Nieren Clearance.

Alle Patienten erhielten an 10 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 80 mg Gentamycin (Refobacin^R †) i.m. injiziert. Die Hör- und Gleichgewichtsfunktion bzw. die Clearance der Nieren wurde am Tage vor Beginn der Therapie, ein Tag nach Therapieende und drei Monate nach Beendigung der Therapie untersucht.

†) Das Refobacin^R wurde freundlicherweise von der Firma E. MERCK, Darmstadt, zur Verfügung gestellt.

ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle der "Einfachen Datenbeschreibung" zusammengefaßt, wobei die Ziffern 1), 2) und 3) die einzelnen Untersuchungstermine angeben. Nach den allgemeinen Angaben für Alter und Geschlecht folgen die durchschnittlichen (Mittel-)Werte (mit Standardabweichung, Minimalwert, Maximalwert) für die GFR (EDTA-Clearance) der Nieren und den renalen Plasmastrom (PAH-Clearance). Danach sind die Ergebnisse der Gleichgewichtsuntersuchungen (Elektronystagogramm) und der Höhrähigkeitsuntersuchung (Tonaudiogramm; getrennt nach Frequenzen und rechtes bzw. linkes Ohr) wiedergegeben.

Einfache Datenbeschreibung n = 54

		Mittel- wert	Stand. Abw.	Min. Wert	Max. Wert	Konf. Bereich f. p = 0,01	
Alter	1)	52,4	16,90	12	80	46,3	58,2
	2)	52,4	16,90	12	80	46,3	58,2
	3)	52,4	16,90	12	80	46,3	58,2
Gewicht	1)	76	10,3	55	87	65,8	85,6
	2)	76	10,3	55	87	65,8	85,6
	3)	76	10,3	55	87	65,8	85,6
<u>Nierenfunktion</u>							
EDTA- Clearance (ml/min)	1)	71	41,7	21	258	53,3	88,1
	2)	68	29,2	8	120	55,2	79,8
	3)	66	27,6	16	131	54,1	77,1
PAH- Clearance (ml/min)	1)	330	134,0	40	648	276,5	384,1
	2)	349	159,0	40	741	282,5	414,7
	3)	339	136,8	23	600	280,9	396,4

Gleichgewichtsfunktion

Spontan- nystagmus (Auge geschl.)	1)	
	2)	----- +)
	3)	
Lagen- nystagmus	1)	
	2)	----- +)
	3)	

		Mittel- wert	Stand. Abw.	Min. Wert	Max. Wert	Konf. Bereich f. p = 0,01	
ENG-Dauer re (sec)	1)	38	10,9	4	58	33,3	41,8
	2)	37	8,0	18	57	33,6	39,7
	3)	37	12,8	11	83	32,4	42,2
ENG-Dauer li (sec)	1)	37	11,2	1	64	33,0	41,7
	2)	36	7,4	22	56	33,0	38,6
	3)	37	14,4	13	90	31,3	42,4
Diff. % Dauer	1)	11,7	12,94	0	65	6,7	16,7
	2)	8,9	8,00	0	40	5,9	12,0
	3)	10,5	9,86	0	41	6,7	14,2
ENG-Fre- quenz li (Hz)	1)	75	27,8	13	165	64,4	86,0
	2)	74	25,6	11	145	64,7	84,1
	3)	72	27,8	15	153	62,8	84,1
ENG-Fre- quenz re (Hz)	1)	75	30,0	3	171	63,2	86,5
	2)	70	29,1	13	193	59,2	81,4
	3)	67	31,3	13	151	54,7	78,7
Diff. % Frequenz	1)	12,7	12,46	0,0	68	7,9	17,5
	2)	12,9	10,09	0,7	45	9,1	16,7
	3)	13,7	12,21	0,0	64	9,0	18,4
ENG-Ampli- tude li (mm)	1)	648	364,7	75	1.739	506,4	789,0
	2)	623	334,9	55	1.581	495,7	749,6
	3)	658	489,9	137	3.000	470,5	845,9
ENG-Ampli- tude re (mm)	1)	622	345,8	31	2.005	488,5	756,4
	2)	530	291,3	65	1.528	419,9	640,7
	3)	518	363,4	82	1.730	378,3	656,8
Diff. % Amplitude	1)	20,1	15,28	0,0	81	14,2	26,0
	2)	16,3	13,10	0,3	55	11,4	21,3
	3)	20,1	15,35	0,0	60	14,2	26,0

		Mittel- wert	Stand. Abw.	Min. Wert	Max. Wert	Konf. Bereich f. p = 0,01	
<u>Tonaudiogramm</u>							
re Ohr HV	1)	17,1	11,91	5	70	12,6	21,6
c ¹ = 256 Hz	2)	17,5	14,61	0	80	11,8	23,1
(dB)	3)	17,5	13,70	0	80	12,1	22,6
re Ohr HV	1)	14,0	13,23	0	80	8,8	18,8
c ² = 512 Hz	2)	13,9	15,79	0	95	7,8	19,9
(dB)	3)	14,1	14,42	0	75	8,6	19,6
re Ohr HV	1)	15,3	14,55	5	85	9,8	20,8
c ³ = 1.024 Hz	2)	15,1	16,67	0	98	8,7	21,4
(dB)	3)	16,9	18,74	0	98	9,7	24,1
re Ohr HV	1)	17,8	16,21	5	98	11,6	23,9
1.448 Hz	2)	16,5	17,93	0	98	9,6	23,4
(dB)	3)	18,3	19,79	0	98	10,7	25,9
re Ohr HV	1)	24,4	15,27	5	90	18,6	30,2
c ⁴ = 2.048 Hz	2)	23,3	18,12	5	98	16,4	30,3
(dB)	3)	24,8	20,43	0	98	16,9	32,6
re Ohr HV	1)	29,7	20,19	5	95	22,0	37,4
2.896 Hz	2)	29,6	21,46	5	98	21,3	37,8
(dB)	3)	30,4	22,88	0	98	21,6	39,1
re Ohr HV	1)	45,0	24,09	5	98	35,8	54,1
c ⁵ = 4.096 Hz	2)	47,6	24,04	5	98	38,4	56,8
(dB)	3)	45,8	26,48	0	98	35,7	56,0
re Ohr HV	1)	40,6	25,49	10	98	30,9	50,2
5.792 Hz	2)	40,9	24,20	5	98	31,6	50,1
(dB)	3)	39,6	26,94	0	98	29,3	49,9
re Ohr HV	1)	37,2	27,00	5	98	27,0	47,5
c ⁶ = 8.192 Hz	2)	36,5	26,10	0	98	26,5	46,5
(dB)	3)	36,9	27,27	0	98	26,4	47,3

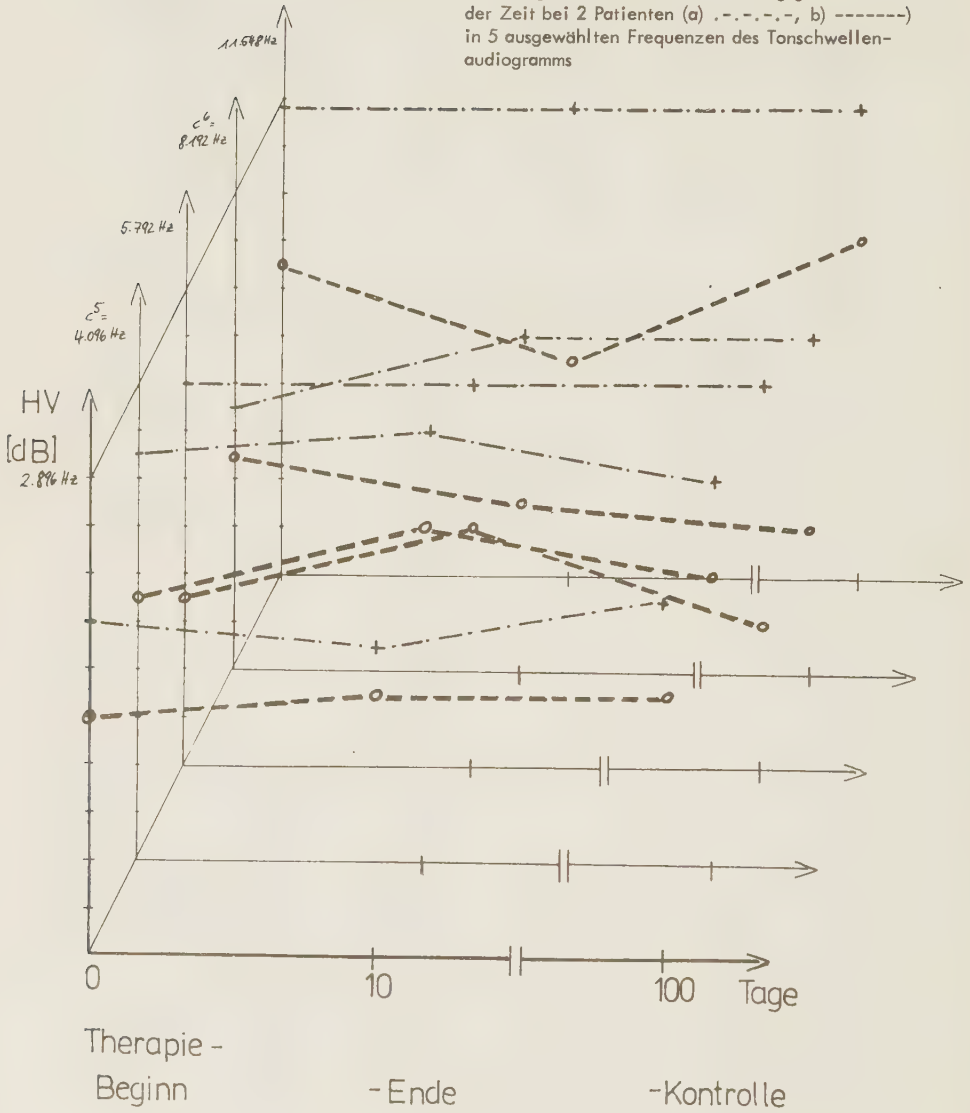
		Mittel- wert	Stand. Abw.	Min. Wert	Max. Wert	Konf. Bereich f. p = 0,01	
re Ohr HV 11.548 Hz (dB)	1)	63,3	31,17	10	98	51,4	75,1
	2)	63,9	29,09	10	98	52,8	75,1
	3)	56,9	34,06	0	98	43,9	70,0
li Ohr HV $c^1 = 256$ Hz (dB)	1)	15,4	8,56	5	50	12,2	18,6
	2)	14,4	8,64	0	45	11,1	17,7
	3)	15,5	8,05	0	45	12,4	18,6
li Ohr HV $c^2 = 512$ Hz (dB)	1)	10,7	7,83	0	45	7,7	13,7
	2)	10,0	8,66	0	45	6,7	13,3
	3)	10,9	6,91	0	40	8,3	13,6
li Ohr HV $c^3 = 1.024$ Hz (dB)	1)	11,3	10,04	5	55	7,5	15,1
	2)	10,6	12,48	0	60	5,8	15,4
	3)	11,3	10,45	0	55	7,3	15,3
li Ohr HV 1.448 Hz (dB)	1)	16,6	12,22	0	70	12,0	21,2
	2)	15,4	14,14	0	65	10,0	20,8
	3)	16,9	15,17	0	70	11,1	22,8
li Ohr HV $c^4 = 2.048$ Hz (dB)	1)	24,8	13,32	0	70	19,8	29,8
	2)	23,0	14,03	0	65	17,6	28,3
	3)	24,8	15,31	0	75	18,9	30,7
li Ohr HV 2.896 Hz (dB)	1)	27,0	18,98	5	70	19,8	34,2
	2)	27,0	18,84	0	75	19,8	34,3
	3)	27,6	18,93	0	75	20,3	34,8
li Ohr HV $c^5 = 4.096$ Hz (dB)	1)	37,4	23,74	10	90	28,4	46,4
	2)	39,8	22,27	10	80	31,3	48,3
	3)	36,2	22,21	0	85	27,7	44,7
li Ohr HV 5.792 Hz (dB)	1)	38,1	24,66	5	85	28,8	47,4
	2)	38,9	24,46	10	90	29,5	48,2
	3)	37,0	23,78	0	85	27,9	46,2

		Mittel- wert	Stand. Abw.	Min. Wert	Max. Wert	Konf. Bereich f. p = 0,01	
li Ohr HV c ⁶ = 8.192 Hz (dB)	1)	35,5	27,69	0	98	24,9	46,0
	2)	36,4	26,02	0	90	26,5	46,4
	3)	32,2	25,08	0	80	22,6	41,9
li Ohr HV 11.584 Hz (dB)	1)	54,0	30,81	5	98	42,4	65,7
	2)	52,6	30,95	0	98	40,8	64,5
	3)	50,9	30,62	0	98	39,1	62,6

+) = Die Untersuchungen auf Spontannystagmus bei geschlossenem Auge ergaben
 vor Therapiebeginn 1) 7 Rechtsnystagmen, 3 Linksnystagmen
 bei Therapieende 2) 4 " , 4 "
 bei Th. Kontrolle 3) 7 " , 2 "

Die Untersuchungen auf Lagennystagmus ergaben
 vor Therapiebeginn 1) 2 Lagennystagmen
 bei Therapieende 2) 0 "
 bei Th. Kontrolle 3) 1 "

Abb. A: Änderung des Hörverlustes in Abhängigkeit von der Zeit bei 2 Patienten (a) .-.-.-.-, b) -----) in 5 ausgewählten Frequenzen des Tonschwellenaudiogramms



Die errechneten Mittelwerte zeigen nur geringfügige und unterschiedliche Änderungen. Diese Änderungen (besonders die Werte der Seitendifferenzen in % beim ENG und die oberen Frequenzen des Tonaudiogramms) lassen nicht den Rückschluß einer, durch die Gentamycintherapie bedingten, Änderung zu. Das Zahlenmaterial ist zu inhomogen.

In Abb. A wird exemplarisch die Änderung des Hörverlustes (HV) für 2 Patienten in 5 verschiedenen Frequenzen dargestellt.

Bei Rechnung einer Varianzanalyse zwischen den drei Zeitpunkten für die Clearance und einzelne Frequenzen bzw. ENG-Werte lassen sich wegen zu unterschiedlicher Daten und zu großer Streuung ebenfalls keine signifikanten Unterschiede feststellen. Dieses Ergebnis ließ die Datenbeschreibung bereits vermuten.

Gemäß der vorgenannten Problemstellung der Arbeit wurde dann mit einer linearen Regressionsrechnung der Zusammenhang zwischen der Clearance und den einzelnen Frequenzen des Tonschwellenaudiogramms genauer untersucht. Die Ergebnisse dieser Rechnungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt. Zur Prüfung der Signifikanz der erhaltenen Korrelationskoeffizienten r wurden die errechneten Werte (bei zweiseitiger Irrtumswahrscheinlichkeit) mit der Tabelle der Grenzwerte der Pearsonschen Korrektur (116) verglichen.

+	bedeutet	Irrtumswahrscheinlichkeit	0,05	für	r
++	"	"	0,01	für	r
+++	"	"	0,001	für	r :

Tabelle der Regressionsrechnung

		a	Regressionskoeff. b	Korr. Koeff. r	
von c ⁵ re Ohr (4.096 Hz)	1)	52,150	-0,097	-0,174	
auf EDTA-Clearance	2)	65,355	-0,282	-0,363	+
usw.	3)	59,039	-0,164	-0,190	
v. (5.792 Hz) re Ohr	1)	47,877	-0,092	-0,153	
	2)	60,831	-0,319	-0,401	+
	3)	61,143	-0,296	-0,324	+
v. c ⁶ (8.192 Hz) re Ohr	1)	38,811	-0,015	-0,024	
	2)	64,580	-0,449	-0,502	++
	3)	59,997	-0,326	-0,348	+
v. (11.548 Hz) re Ohr	1)	74,201	-0,123	-0,172	
	2)	97,102	-0,530	-0,540	+++
	3)	92,090	-0,455	-0,392	+
v. c ¹ (256 Hz) li Ohr	1)	16,329	-0,010	-0,050	
	2)	19,966	-0,093	-0,327	+
	3)	18,553	-0,048	-0,173	
v. (1.448 Hz) li Ohr	1)	23,586	-0,086	-0,287	
	2)	27,740	-0,209	-0,482	++
	3)	28,697	-0,182	-0,373	+
v. c ⁴ (2.048 Hz) li Ohr	1)	30,340	-0,065	-0,216	
	2)	34,876	-0,200	-0,484	++
	3)	36,777	-0,181	-0,365	+
v. (2.896 Hz) li Ohr	1)	33,690	-0,093	-0,215	
	2)	38,786	-0,199	-0,332	+
	3)	41,576	-0,207	-0,304	
v. c ⁵ (4.096 Hz) li Ohr	1)	44,302	-0,103	-0,193	
	2)	58,841	-0,326	-0,459	++
	3)	49,963	-0,186	-0,236	
v. (5.792 Hz) li Ohr	1)	41,402	-0,045	-0,079	
	2)	59,191	-0,341	-0,444	+++
	3)	55,885	-0,261	-0,306	
v. c ⁶ (8.192 Hz) li Ohr	1)	36,203	-0,011	-0,017	
	2)	72,825	-0,566	-0,628	+++
	3)	60,749	-0,397	-0,432	++
v. (11.548 Hz) li Ohr	1)	62,329	-0,105	-0,146	
	2)	98,114	-0,701	-0,662	+++
	3)	86,520	-0,489	-0,443	++

Es wurden nur die Frequenzen abgedruckt, wo wenigstens ein signifikanter Korrelationskoeffizient errechnet wurde.

Die Ziffern 1), 2) und 3 geben jeweils wieder die Untersuchungszeitpunkte an.

Während ein signifikanter Korrelationskoeffizient lediglich die Tatsache der Abhängigkeit zwischen den Merkmalen glomerulärer Filtration der Niere (GFR) und Hörverlust (HV) der jeweiligen Frequenz angibt, ist noch nichts über die Art dieses Zusammenhanges ausgesagt.

Diesen Zusammenhang kann man durch die Errechnung des Regressionskoeffizienten klären. Da bekannt ist, daß bei eingeschränkter Nierenfunktion (= kleiner GFR = kleiner EDTA-Cl.) der Plasmaspiegel des Gentamycins bei gleicher Dosis ansteigt und bei Überschreiten der toxischen Schwelle (HÖFFLER 1971 (67)) Schädigungen im Bereich des Labyrinthes auftreten können (Zunahme des Hörverlustes (HV)), wird der Regressionskoeffizient $b_{HV/GFR}$ bestimmt. Dieser gibt dann an, um wieviel sich der Hörverlust im Durchschnitt ändert, wenn die GFR um eine Maßeinheit zunimmt (siehe Abbildungen B und C).

Es ergibt sich immer ein negativer Regressionskoeffizient, d.h. mit Zunahme der GFR (besserer glomerulärer Filtrationsrate) wird der HV geringer. Anders ausgedrückt, um auf die zunehmende Schädigung des Labyrinthes zu deuten: der Hörverlust wird größer, je kleiner die glomeruläre Filtrationsrate der Nieren wird.

Da der Hörverlust sich umgekehrt verhält zur Hörfähigkeit, kann gesagt werden, daß auf Grund der Ergebnisse mit abnehmender Nierenfunktion - bei gleicher Dosis von 80 mg Gentamycin i.m. über 10 Tage - eine Abnahme der Hörfähigkeit beim untersuchten Patientenkollektiv festgestellt wurde. Diese Abnahme der Hörfähigkeit war jedoch sehr gering und nicht in allen Frequenzen feststellbar. In Zahlen ausgedrückt ergaben sich in den Fällen mit der größten Signifikanz (+++) folgende durchschnittliche Änderungen:

- bei 2) 11.548 Hz re Ohr: bei 50 ml/min Einschränkung der GFR
- Steigerung des HV um 26 dB,
- bei 2) 8.192 Hz li Ohr: bei 50 ml/min Einschränkung der GFR
- Steigerung des HV um 28 dB,
- bei 2) 11.548 Hz li Ohr: bei 50 ml/min Einschränkung der GFR
- Steigerung des HV um 35 dB.

Diese Aussage wurde getrennt für jedes Labyrinth errechnet und pro Labyrinth noch einmal für jede Frequenz bestimmt. Dabei wird die Aussage in dem Maße eingeschränkt, daß nur die höheren Frequenzen in ansteigendem Maße betroffen sind, und das linke Labyrinth stärker als das rechte Labyrinth. Links zeigen 8 von 10 geprüften Frequenzen einen signifikanten Zusammenhang, im rechten Labyrinth nur 4 von 10 geprüften Frequenzen.

Es zeigte sich weiter, wie ausgehend vermutet wurde, daß vor Therapiebeginn niemals ein signifikanter Korrelationskoeffizient auftrat, d.h. kein auffälliger Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und der Hörfunktion gefunden wurde. Diese o.g. Abhängigkeit war am stärksten bei Therapieende (2. Untersuchungstermin), wenn also mit dem höchsten Plasmaspiegel des Gentamycins zu rechnen war und war nach 3 Monaten wieder stark reduziert oder ganz verschwunden (in geringerem Maße bei ansteigender Frequenz - analog siehe oben).

Diese Abhängigkeit des Hörverlustes zur glomerulären Filtrationsrate bei Gentamycintherapie ist in dieser Form noch nicht in der Literatur beschrieben worden. Sie war bei der gewählten Dosishöhe des Gentamycins eigentlich nicht erwartet worden, zumal auch keine objektivierbaren Schädigungen bei einzelnen Patienten auftraten und auch subjektiv keine Änderung im Hör- und Gleichgewichtssinn der Patienten festgestellt wurde.

Die Regressionsrechnungen zwischen dem Nierenplasmastrom (PAH-Clearance) und dem Hörverlust bzw. den ENG-Daten und der Nierenfunktion brachten keinen Zusammenhang. Da Gentamycin fast ausschließlich glomerulär filtriert wird, war dies auch nicht zu erwarten. Die physiologische Streuung der ENG-Werte ist andererseits so groß, daß auch hier kein anderes Ergebnis zu erwarten war.

Eine gemeinsame Regressionsrechnung wurde nicht durchgeführt, da die Voraussetzungen zur Durchführung dieser Rechnung nicht erfüllt waren.

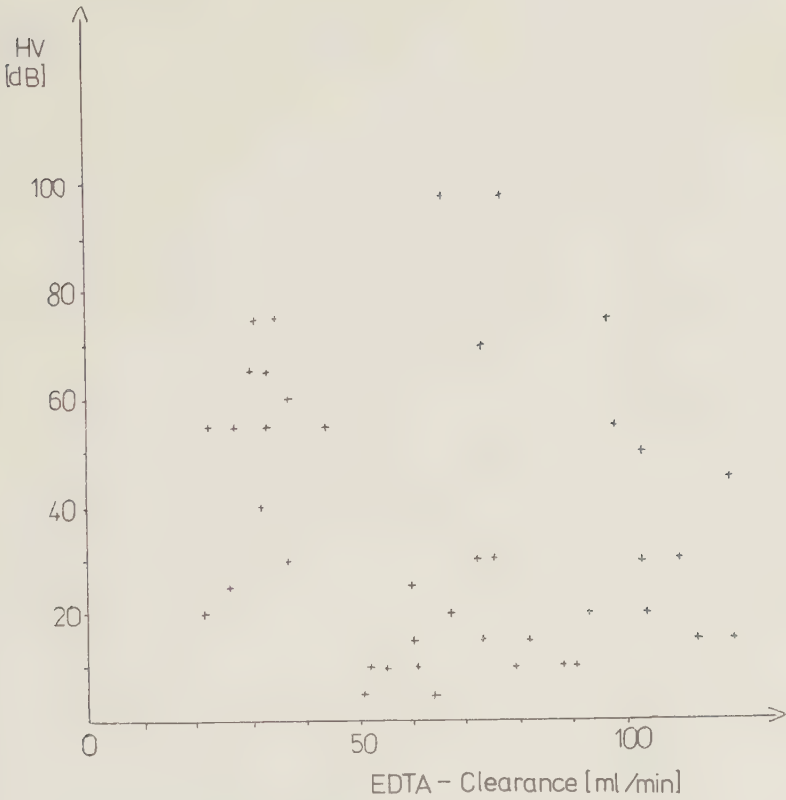


Abb. B: graph. Darstellung der Abhängigkeit des Hörverlustes (HV) von der glomerulären Filtrationsrate der Nieren (EDTA-Clearance) (bei $c^6 - 8.192$ Hz re Ohr)

1) vor Therapiebeginn; Regressionsrechnung ergibt keinen statistischen Zusammenhang (Punktwolke)

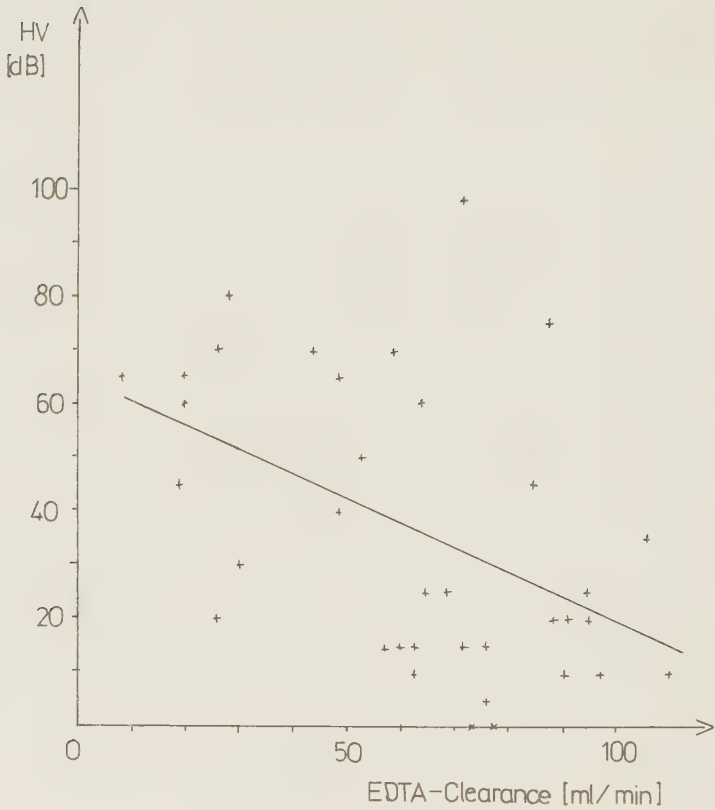


Abb. B: graph. Darstellung der Abhängigkeit des Hörverlustes (HV) von der glomerulären Filtrationsrate der Nieren (EDTA-Clearance) (bei $c^0 = 8.192$ Hz re Ohr)

2) nach Therapieende; Darstellung der errechneten Regressionsgeraden (Signifikanz ++), Steigung (b) -0.449 , Korr.Koeff. $r = -0.502$, a (Schnittpunkt der HV-Achse) 64.580 , Fallzahl $n = 54$

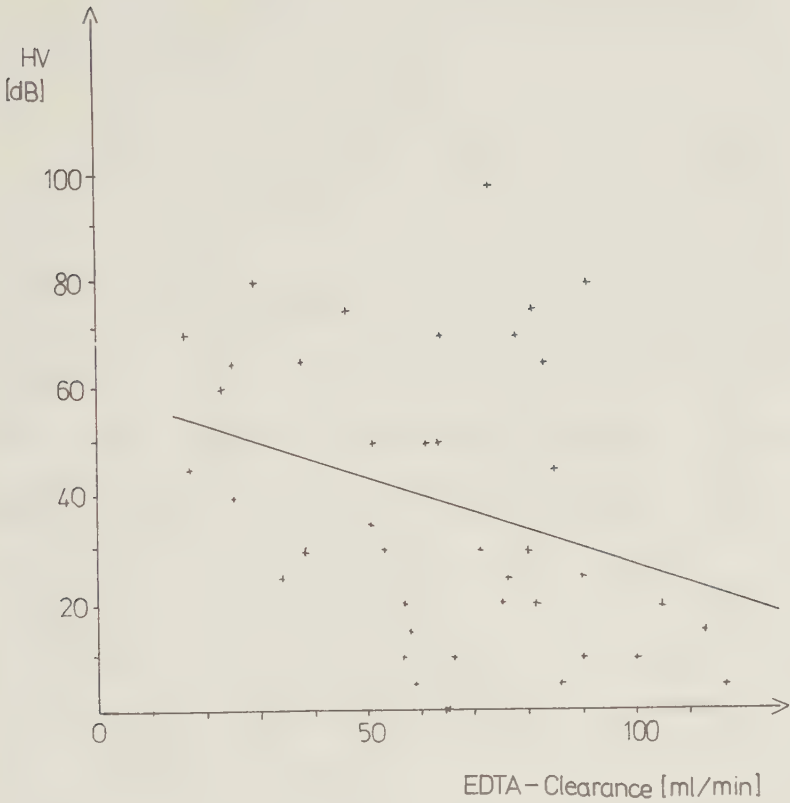


Abb. B: graph. Darstellung der Abhängigkeit des Hörverlustes (HV) von der glomerulären Filtrationsrate der Nieren (EDTA-Clearance) (bei $c^6 - 8.192 \text{ Hz re Ohr}$)

3) 3 Monate nach Therapieende; Darstellung der errechneten Regressionsgeraden (Signifikanz +), Steigung (b) $-0,326$, Korr. Koeff. $r - 0,348$, a (Schnittpunkt der HV-Achse) $59,997$; Fallzahl $n = 54$

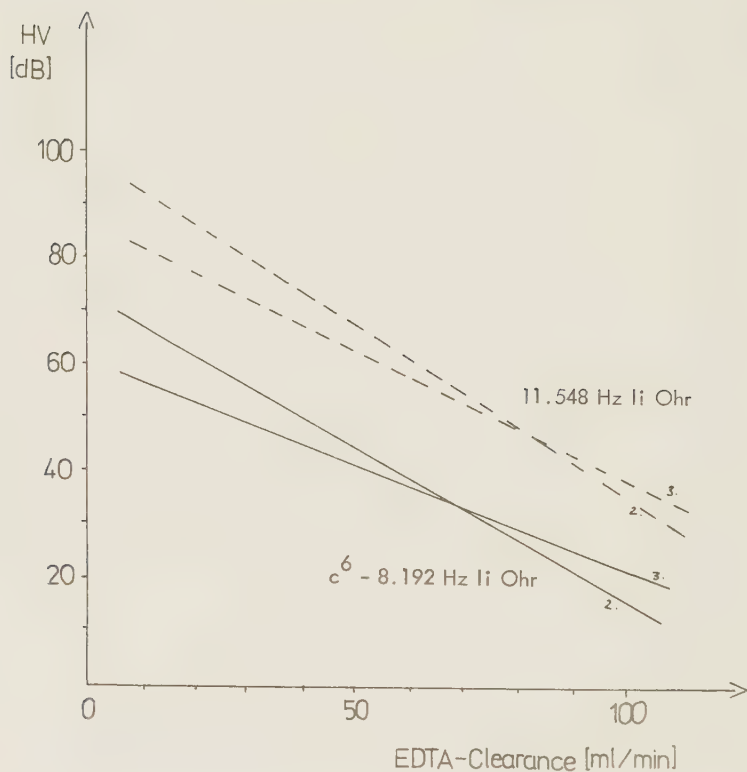


Abb. C: Darstellung der Regressionsgeraden für die Frequenzen $c^6 - 8.192 \text{ Hz li Ohr}$ (durchgehend gezeichnet) und 11.548 Hz li Ohr (gestrichelt gezeichnet) jeweils 2. und 3. Unter-suchungs-termin (a, b und r siehe S. 30 unten)
Die Abflachung des Anstieges der Geraden bedeutet einen geringeren Hörverlust (HV) bei einer möglichen Einschränkung der GFR (siehe Text).

FALLBERICHT einer Gentamycin-Ototoxikose

Am 27.12.1968 fiel der - seinerzeit - 16-jährige Rudolf M. bei Fassreinigungsarbeiten im elterlichen Winzerbetrieb an der Mosel in einen Bottich mit heißem Wasser und zog sich dabei Verbrennungen 2. und 3. Grades zu.

Aufnahmebefund: Bei der Aufnahme am 27.12.1968 befand sich der Patient (68 kg) in mittelschwerem Schockzustand mit folgenden Verbrennungen, Verbrennungen 2. und 3. Grades im Bereich des Rückens von L1 abwärts reichend bis über beide Gesäßhälften und Oberschenkel bis handbreit über die Kniekehlen etc. ebenfalls Verbrennungen des re Unterarmes etc. - insgesamt von ca. 35 % der Körperoberfläche. Kurze Zeit nach der Aufnahme waren folgende Laborwerte zu erheben: Haemokonzentration mit Hb 117 % und Hk 56 %, deutliches Eiweißdefizit von 5,2 g% bei einer leichten metabolischen Acidose (B.E. -4,9).

Die Soforttherapie bestand in einer ausgedehnten Elektrolyt-, Wasser- und Eiweißgabe, wobei insgesamt 1500 ml PPL, 500 ml Macrodex, 100 ml 20%-iges Humanalbumin sowie 4000 ml an Elektrolytlösungen (Ringer-Lactat, Tufufusin; über 24 Std.) gegeben wurden (der Patient trank dazu 700 ml Saft). Die Korrektur der metabolischen Acidose wurde mit Natriumbicarbonat vorgenommen, außerdem erhielt der Patient als antibiotische Abschirmung sofort 40 mega Penicillin als Tagesdosis. Der zentrale Venendruck lag anfangs bei Werten um Null. Der Blutdruck war aus technischen Gründen nicht messbar.

Trotz der Infusionstherapie kam es im weiteren Verlauf noch am Aufnahmetag zu einem weiteren Anstieg des Hb auf 127 % bei einem Hk von 60 %, sowie zu einem Abfall des Gesamteiweißes auf 5,1 g% und einem Abfall des Serum-Natrium von 140 auf 133 mval/l. Die Ausscheidung betrug in den ersten 24 Std. 1580 ml und war damit zufriedenstellend.

Subjektiv kam es bei dem Patienten zu einer deutlichen Besserung im Laufe der folgenden Tage. Er wurde wegen seiner, vor allen Dingen im Rückenbereich lokalisierten Verbrennungen in ein Spezialbett in Bauchlage gelegt. Die Verbrennungen wurden lokal mit Curattüll behandelt, nachdem die verbrannte und in Blasen abgehobene Haut zum großen Teil abgehoben worden war. Die Laborbefunde besserten sich zunehmend. Die Haemokonzentration ging bis zum 30.12.1968 auf Werte von Hb 96 % und Hk 45 % zurück. Elektroltmäßig bestanden wieder normale Verhältnisse, jedoch kam es zu einem weiteren Abfall des Gesamteiweißes auf 4,1 g%.

04. 01. 1969: Der Patient fühlt sich subjektiv wohl. In den letzten Tagen bestanden zum Teil erhebliche Fieberschübe bis zu $40,5^{\circ}\text{C}$. Eine Austestung der Erreger im Verbrennungsbereich zeigte nur noch Gentamycin-empfindliche Keime (Pseudomonas und Klebsiella), weshalb am 03.01.1969 auf 3×1 Ampulle (40 mg) Refobacin (Gentamycin) umgestellt wurde. Der Patient wird ab heute mit Napaltran-Salbe behandelt.

05. 01. 1969: Seit heute kann der Patient offensichtlich nicht mehr normal sprechen, d.h. er flüstert nur noch. Eine daraufhin erfolgte fachärztliche Untersuchung ergibt keinen organisch krankhaften Befund, vielmehr handelt es sich um eine funktionelle, wahrscheinlich psychogen bedingte Störung. Der Patient macht insgesamt einen reduzierten, niedergeschlagenen Eindruck und ist nur sehr schwer zu einer Mitarbeit anzuhalten.

... der Patient nimmt bis 13.01.1969 weiter an Gewicht ab (55,5 Kg). Es wird ab 12.01.1969 tgl. 1000 ml Intralipid 10 %, 1000 ml Aminofusin 600 und 750 ml Invertose 20 % verabreicht, was einem Kaloriengehalt von 2300 Kalorien entspricht.

Ab 21. 01. 1969 zeigt der Patient eine zunehmende Anämie (Hb 58 % am 23. 01.), die als overloading-syndrom bei Langzeit-Fett-Infusion interpretiert wird (dabei auch Blutungsneigung im Bereich der verbrannten Hautpartien); Gewichtszunahme und Eiweißsteigerung.

Am 28. 01. 1969 werden der re Arm und die noch nicht abgeheilten Stellen beider Oberschenkel in einer dreistündigen Operation durch Hauttransplantationen gedeckt, wobei die Haut beider Unterschenkel und der distale Oberschenkel benutzt wird. Die Refobacinsindosis wird postoperativ für einige Tage auf 4 Amp. (= 160 mg) erhöht.

Im Krankenbericht erscheint dann erst bei Übergabe des Patienten an eine andere Station am 21.02.1969 ein Hinweis auf die Hörstörung: "Auffällig ist weiterhin eine auffällige Schwerhörigkeit des Patienten und eine deutliche Antriebschwäche". Aus den Angaben des Patienten und einem Protokoll zur Vestibularisprüfung geht aber deutlich hervor, daß der "Hörsturz" ziemlich akut eingetreten sein muß ("... eines Abends konnte ich die Tagesschau im Fernsehen nicht mehr verstehen, am Tage zuvor war noch alles in Ordnung..."), und zwar nach der Operation, als ja auch die Dosis des Refobacin auf 160 mg tgl. vorübergehend erhöht worden war. Das besagte Protokoll datiert vom 13.02.69 und gibt an, daß seit ca. 8 Tagen die Schwerhörigkeit vorhanden sei und mit Auftreten der Schwerhörigkeit die Refobacintherapie auf Binotal umgestellt worden sei (am 04.02.1969 = 6-7 Tage nach der Dosiserhöhung also Auftreten der Schwerhörigkeit).

Soweit die Krankengeschichte des Patienten. Nachzutragen bleibt ein Befund einer Vestibularisprüfung vom 13.12.1969: Provokationsnystagmus nach Kopfschütteln im Liegen nach rechts. Kalorische Prüfung: vestibuläre Tonusdifferenz von 58 % zugunsten eines Rechtsnystagmus bezogen auf die Zeitdauer.

Bei Nachfolgeuntersuchungen blieben die Befunde bestehen. Der Patient gibt an, daß er aber 10 Monate nach dem Unfall sich bei der Arbeit im Weinberg wohl einen grippalen Infekt geholt habe. Dabei sei plötzlich wieder eine deutliche Hörverschlechterung (subjektiv) aufgetreten. Die letzte Kontrolluntersuchung am 18.12.1972 zeigt folgende Schäden: rechts praktisch Taubheit, links mittel- bis hochgradige Innenohrschwerhörigkeit bei Haarzellschaden - aber mit vollständig intaktem Vestibularis bei rotatorischer und kalorischer Reizung. Beim Sprachaudiogramm besteht links ein Diskriminationsverlust von 25 %. Zischlaute und hohe Töne werden vom Patienten nicht wahrgenommen.

Insgesamt hat der Patient Rudolf M. 3,6 g Gentamycin erhalten, nachdem er vorher 200 Mega Penicillin bekommen hat. Trotz der hohen Tagesdosis von 40 Mega Penicillin kam es bei ihm zu hohen Fieberschüben und die Austestung der Erreger ergab die typischen Verbrennungskeime *Pseudomonas* und *Klebsiella*. Nach STONE 1966 (144) begünstigt eine prophylaktische - über die ersten Stunden hinausgehende - Routinebehandlung mit Antibiotika einer großen Statistik von Verbrennungsfällen zufolge ein frühzeitigeres Auftreten und einen ernsteren Verlauf der *Pseudomonas*-Sepsis. Wie andererseits GRABER und Mitarb. 1963 (55) und STONE und Mitarb. 1965 (145) berichten, zeigt sich Gentamycin als Mittel der Wahl bei Verbrennungskrankheiten mit *Pseudomonas*-Septikämien. GRAU 1966 (56), MÜLLER u. REHN (125) und MÜLLER (110) bestätigen die guten Erfahrungen bei Verbrennungen mit Gentamycin und sahen keine ototoxischen Nebenwirkungen. FRITSCHKE et al. 1972 (48) geben bei einem Überblick über die derzeitige Resistenzsituation gegenüber Antibiotika und Chemotherapeutika und deren Entwicklungstendenzen wieder Gentamycin auch heute noch als das Mittel der Wahl bei gram-negativen Mischinfektionen an.

Bei der Diskussion dieses Falles sind mehrere Faktoren ursächlich verantwortlich zu machen, deren Addition schließlich der Ototoxikose den Weg ebneten bzw. sie schneller herbeiführte. Zunächst fällt im Verlauf am 05.01.69 auf, daß der Patient offensichtlich nicht mehr normal sprechen kann. Der Hinweis, daß es sich wahrscheinlich um eine psychogen bedingte Störung handelt, erscheint sehr fraglich. Sogenannte psychogene Stö-

rungen sind nicht selten ein Ausdruck einer nicht erkannten organischen Schädigung oder evtl. auch in diesem Falle einer entsprechenden Anämie mit verminderter Hirndurchblutung und einer dadurch bedingten Antriebsschwäche. Die Langzeitinfusion mit Fettemulsionen hat den Zustand ganz sicher nicht gebessert, sondern verschlechtert. Wenn es im Bereich der verbrannten Hautpartien zu einer Blutungsneigung gekommen ist, dann wäre es theoretisch vorstellbar, daß Blutungen auch an anderer Stelle aufgetreten sind (AHNEFELD 1973 (1)).

Andererseits wissen wir nach STUPP 1970 (148), daß es schon bei einer Dauerbehandlung mit relativ niedrigen Dosen die Innenohrkonzentration mit jeder weiteren Injektion signifikant ansteigt. Es handelt sich hierbei, wie STUPP zeigen konnte, nicht etwa um Retention des Gentamycins, die im Laufe der Behandlung zu einer Kumulation führt. Ebenso wenig kommt eine nephrogene Ausscheidungsstörung in Betracht. Die Tatsache, daß der Konzentrationsverlauf im Innenohr sich im Laufe der Behandlung ändert, kann am ehesten als Ausdruck einer Membranschädigung aufgefaßt werden. Als weitere Ursache kommt bei diesem Patienten die zusätzliche Dosiserhöhung postoperativ in Betracht, die möglicherweise umso folgenschwerer war, da nicht selten unmittelbar nach einer Operation vorübergehende nephrogene Ausscheidungsstörungen vorliegen, die zu einem weiteren Anstieg der Blutkonzentration des Gentamycins führen (STUPP 1970 (148)). Beeinflussend kann auch der Schock, insbesondere hier nicht der Volumenverlust, sondern die Erhöhung der Fließeigenschaften des Blutes (Haematokriterhöhung); sowie die - leider immer noch nicht genügend bekannten - verbrennungsspezifischen Toxine gewesen sein. Dazu kann durch das Gentamycin eine Addition in der Wirkung entstanden sein (AHNEFELD (1)).

Die Verbrennungskrankheit mit den dadurch bedingten Permeabilitätsstörungen durch die verbrennungsspezifischen Toxine (214), Veränderungen in der Durchblutung, aber auch der Therapie (z.B. mit Fettlösungen in dieser Situation) und die Refobacintherapie mit der postoperativen Dosiserhöhung, wodurch letztlich die Permeationsverhältnisse im Innenohr progressiv geschädigt wurden, haben den irreversiblen Hörverlust verursacht.

DISKUSSION

In der deutschen Literatur sind bisher nur wenige Fälle über mögliche Ototoxikosen von Gentamycin berichtet worden. FEDERSPIEL 1971 (41) hat in einer Übersicht 14 Fälle zusammengefaßt, die ich um den von mir berichteten Fall und 4 Fälle, die von HUIZING 1971 (68) berichtet wurden, ergänzen möchte:

lfd. Nr.	Alter (Auftreten)	Gesamtdosis (Tagesdosis)	Hörschaden (Audiogramm)	Vestibularisschaden (Prüfung)	Niereninsuffizienz (Prüfung)
1	16 J. (4. Tag)	220 mg (60 mg)	Taubheit (nein)	nein (nein)	ja (ja) KÜPPER 1969
2	68 J. (10 T.)	400 mg (40 mg)	nein (ja)	Unsicherheit (ja: Untererregbarkeit bes. rechts)	ja (nein) KÜPPER 1969
3	59 J.	6.000 mg	nein (ja)	Ausfall beiderseits (ja)	v. ILBERG 1969
4	27 J. (6. Tag n. Beh. Ende)	320 mg (20 mg + Neomycin lokal)	Ertaubung (ja)	Ausfall beiderseits (ja)	Anurie (ja) PIRSIG u. ROLLIN 1969
5	32 J. (10. Tag n. Beh. Ende)	920 mg (40 mg)	nein (ja)	Schwankschwindel (ja: vorübergehende Untererregbarkeit)	Urämie (ja) LANGE 1970
6	67 J. (12. Tag)	2.400 mg (2 x 80 mg)	Taubheit beiderseits (ja)	Ausfall beiderseits (ja)	ja (ja) KRAHL 1970
7	ototoxischer Schaden bei Niereninsuffizienz				
8	39 J. (5. Tag n. Beh. Ende)	1.200 mg (2 x 40 mg)	nein (ja)	Schwankschwindel (ja: Ausfall beiderseits)	ja (ja) KRAHL 1970 WITZEL 1970
9	37 J. (1. Tag)	200 mg (1 x 80 mg)	Ohrrensausen (ja)	nein (ja)	nein (ja) FEDERSPIEL 1968
10	36 J. (13. Tag)	1.800 mg (3 x 40 mg)	nein (ja)	Lagerungsschwindel (ja)	nein (ja) FEDERSPIEL 1968

Idf. Nr.	Alter (Aufreten)	Gesamtdosis (Tagesdosis)	Hörschaden (Audiogramm)	Vestibularisschaden (Prüfung)	Niereninsuffizienz (Prüfung)
11	44 J. (8. Tag)	2.480 mg (3 x 40 mg)	nein (ja)	Lage-, Lagerungsschw. (ja: einseitiger Ausf.)	nein (ja) FEDERSPIEL 1969
12	41 J. (10 Monate n. Beh.Ende)	3.100 mg (40 mg)	nein (ja)	Lagerungsschwindel (ja)	nein (ja) FEDERSPIEL 1969
13	64 J. (14. Tg. n. Beh.Ende)	7.440 mg (2 x 80 mg)	nein (ja)	Lagerungsschwindel (ja: Untererregbarkeit)	nein (ja) FEDERSPIEL 1970
14	40 J. (1. Tag)	240 mg (4 x 60 mg)	Ohrensausen Hörstörung	nein (ja)	ja (ja) FEDERSPIEL 1970
15	16 J. (31. Tag)	3.600 mg (3 x 40 u. 4 x 40 mg)	Taubheit (ja)	nein (ja)	nein (ja) RIEDEL 1975
16	24 J. (90 Tg. n. Beh.Ende)	9.380 mg (2 x 40 - 4 x 40 mg)	Taubheit (ja)	ja (ja)	nein (ja) HUIZING 1971
17	39 J. (4 Wo. n. Beh.)	820 mg (80 mg)	Hörschaden (ja)	nein (nein)	ja (ja) HUIZING 1971
18	58 J.	960 mg (3 x 40 mg)	geringer Hoch- tonverlust (ja)	starke Gleichgewichts- störungen (ja: Ausfall beiderseits)	ja HUIZING 1971
19	34 J	1.440 mg + 45 mg intrathekal	subtotale Taubheit (ja)	vestibulärer Ausfall	ja (ja) HUIZING 1971

Bei der Aufgliederung der Fälle nach Art und Dauer der Schädigung fällt die Mehrzahl der Vestibularisschäden auf (Vestibularisschäden 10x, Hör- u. Vestibularisschäden 5x, Hörschäden 4x), was mit den den vorliegenden internationalen experimentellen und klinischen Daten Übereinstimmt.

Die Stabilität unserer Außenweltwahrnehmung und das Erhaltenbleiben von Waagerechter und Senkrechter trotz Körper-, Kopf- und Augendrehungen ist das Resultat komplizierter Regulationen des optisch-vestibulären Systems (JUNG 1953 (85)). Dabei handelt es sich nicht um isolierte Funktionen, sondern vielmehr um eine hochentwickelte Zusammenarbeit mit anderen Regelsystemen. Man kann das vestibuläre System nicht verstehen, wenn man nur die Labyrinthphysiologie kennt (KORNHUBER 1969 (94)). Normalerweise sollte das Gleichgewicht bewahrt bleiben, weil die verschiedenen, stets anwesenden Bewegungstendenzen von den verschiedenen Maculae und Cupulae ausgleichend aufeinander einwirken (MUSKENS 1934 (111)).

Gibt es irgendeine Störung, dann treten einzelne oder mehrere Zwangsbewegungen in mehr oder weniger deutlicher Form auf. Nystagmus, sowie Ablenkung des Rumpfes, des Kopfes und der Glieder sind die Folge. Das Verständnis der von MUSKENS angedeuteten Bewegungstendenzen findet eine gute Unterstützung in den spontanen elektrischen Entladungen, welche von allen Labyrinthrezeptoren ausgehend das ganze Vestibularsystem mehr oder weniger inhibieren, adaptieren oder ungestört durchlaufen (JONGKEES 1969 (78)). Der Nystagmus dient also der Erhaltung von optischen Fixpunkten in den wechselnden Beziehungen von Körper und Umwelt. So finden labyrinthere Empfindungen ihre sinnvolle Einordnung immer erst durch ihre Beziehung zur optischen Welt. Der motorische Ausdruck dieser optischen vestibulären Koordination ist der Nystagmus mit der Blickbewegung. Die vielfachen Beeinflussungsmöglichkeiten bei der Entstehung des Nystagmus finden ihren Niederschlag in den hohen gemessenen Seitendifferenzen für Amplitude, Frequenz, Dauer des Nystagmus oder in der Winkelgeschwindigkeit der langsamen Phase (siehe oben) bei völlig gesunden Probanden. Die in der vorliegenden Untersuchung auftretenden Seitendifferenzen im ENG sind demgegenüber zu niedrig, als daß von krankhaften vestibulären Symptomen zu sprechen ist. Eine signifikante Änderung der Werte des ENG während oder nach der Gentamycintherapie ist ebenfalls nicht festzustellen.

Während die Mehrzahl der Gleichgewichtsstörungen durch die Sehkraft und die Tiefensensibilität (JACKSON 1967 (70)) kompensierbar ist, ist bei einer Schädigung des Hörver-

mögens nur unvollständig (mit Hörgeräten bei nicht zu starkem Hörverlust) eine Kompensation möglich. In Übereinstimmung mit FEDERSPIL 1971 (41) zeigen auch die hier berichteten Untersuchungsergebnisse, daß die Schädigungen einseitig vermehrt auftreten. Während die Taubheit bei dem Verbrennungspatienten rechtsseitig war, zeigen die übrigen Untersuchungen allerdings eine stärkere Beeinträchtigung des li Labyrinthes.

Schon über ototoxische Wirkungen des Gentamycins sprechen vom besonderen Zusammenhang mit einer Nierenfunktionsstörung (JACKSON 1967 (71)). Auffallend häufig ist auch in vorstehender Tabelle die Tatsache der Niereninsuffizienz. Zu diskutieren ist bei Wertung der Ergebnisse auch die Frage eines vermehrten Hörverlustes ohne den Einfluß von Gentamycin, allein bedingt durch das Ansteigen von urämisch-toxischen Substanzen bei Niereninsuffizienz bzw. Nierenfunktionseinschränkung. GRAHE (57) berichtete 1924 erstmals über 27 Fälle (mit Bezug auf GRADENIGO 1880, WITTMACK 1905, und ALEXANDER 1908) von Ertaubung bei chronischer Nephritis und BEANEY 1964 (12) und BALLENTYNE 1967 (10) ebenfalls. Während aber RANSOME et al. 1966 (123) und STEPHENS 1968 (143) nie diese Auffassung haben stützen können, berichteten KOPSA, KOTZAUREK, MITSCHKE und SCHMIT 1971 (92) über Höreinschränkungen in größerem Maße bei dialysierten Patienten als bei nichtdialysierten. Sie schließen daraus, daß für den Grund der Schädigung nicht nur das Ausmaß der Retention urämisch-toxischer Substanzen, sondern auch die Dauer der bestehenden chronischen Urämie von Bedeutung sind. Im Gegensatz dazu ist bei den Untersuchungsergebnissen dieser Arbeit zum Zeitpunkt vor Beginn der Gentamycintherapie kein Fall von signifikantem Zusammenhang von Hörverlust zu glomerulärer Clearance, auch nicht bei den hohen Frequenzen, festgestellt worden.

Ein ganz entscheidender Faktor für die ototoxische Wirkung wird aber die Nierenfunktion in Bezug auf die Dosishöhe und die Zeitdauer eines entsprechenden toxischen Serumspiegels von Gentamycin. STRAUBE, TIESLER und FEDERSPIL 1972 (146) haben dazu bei Dosen von 1×80 und 2×80 mg/die bzw. 2×40 und 3×40 mg/die postoperativ nach urologischen Operationen Untersuchungen angestellt. Diese Dosen ($1,1 - 2,2$ mg/kg Körpergewicht) liegen im allgemeinen nicht im toxischen Bereich, und es wurden auch keinerlei Zeichen von Ototoxizität festgestellt. STRAUSS und HANTSCHKE 1972 (147) therapieren sogar einmalig 5 mg/kg KG. und konnten keine Innenohrschädigung (bei 62 Patienten) feststellen.

Während STRAUBE et al. nur kurzzeitig - im allgemeinen nicht toxische Dosen - Genta-

mycin bei passagerer Nierenfunktionseinschränkung verabreichten, war es bei STRAUSS und HANTSCHKE nur eine einmalige hohe Dosis von Gentamycin, wobei eine Nierenfunktionseinschränkung ausgeschlossen war. Bei beiden Untersuchungen war jedoch nicht die Hörfunktion in Abhängigkeit zur Nierenfunktion korreliert worden wie in den vorliegenden Untersuchungen. Diese Untersuchungsergebnisse erstreckten sich bei konstanter Dosis von 80 mg/die über den Zeitraum von 10 Tagen und hatten unterschiedliche Nierenfunktion vorliegen. Der Faktor Zeit bei dieser - im allgemeinen auch nicht toxischen - Dosishöhe manifestierte sich in der statistisch nachgewiesenen Abhängigkeit der Hörfähigkeit von der glomerulären Filtration. Dabei konnten aber, wie in den beiden vorgenannten Untersuchungen, keine objektivierbaren Schädigungen des 8. Hirn-Nerven gefunden werden.

Obwohl also keine Ototoxizität nachweisbar war, war doch "ein schädigender Einfluß" auf das Hörvermögen bei der nicht toxischen Dosis feststellbar. Die oben angegebenen Steigerungen des HV bei hohen Frequenzen zum 2. Untersuchungstermin sind errechnete Werte bei einer angenommenen Nierenfunktionseinschränkung von je 50 ml/min GFR. Bei septischen Nierenerkrankungen können Nierenfunktionseinschränkungen dieser Größe zeitweilig auftreten. Da in solchen Krankheitsfällen (Auftreten von Problemkeimen) Gentamycin oft als einzig wirksames Antibiotikum eingesetzt werden muß, sollte stets das Risiko seiner schädigenden Wirkung auf das Labyrinth berücksichtigt werden.

HÖFFLER (67) erarbeitete 1969 unterschiedliche Dosishöhen für Gentamycin (u. a. Antibiotika) in Berücksichtigung der Nierenfunktion unter Vermeidung toxischer Konzentrationen, um stets wirksam hohe Serumspiegel zu garantieren. Der toxische Serumspiegel von Gentamycin wird in der Literatur unterschiedlich angegeben, siehe folgende Tabelle (nach HÖFFLER 1971 (67)).

Vestibulo- und ototoxische Serumspiegel von Gentamycin

Autor	Spiegelhöhe
Jackson	12 mcg/ml
Pines	10 mcg/ml
Jao et al.	3,2 - 12,5 mcg/ml
Sweedler et al.	13 mcg/ml
Höffler	6,8 (+) 1,76 mcg/ml

Mit der Dosierung von $2-3 \times 0,7-1,0 \text{ mg/kg KG/die}$ bei Erwachsenen wird im allgemeinen ein therapeutisch ausreichender Serumspiegel von Gentamycin erreicht (ANDRIAL 1969 (7), FEDERSPIEL (40), STRAUBE und Mitarb. 1972 (146)).

Die klinischen Beobachtungen der durch Gentamycin verursachten Innenohrschäden sind durch die im Tierexperiment erarbeiteten Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus der Innenohrschädigung durch Aminoglykosid-Antibiotika weitgehend erklärbar. VOLDRICH 1965 (157), BRUN und Mitarb. 1970 (23), aber vor allem STUPP 1970 (148) haben den Re-sorptions- und Exkretionsmechanismus der Aminoglykosid-Antibiotika im Innenohr eingehend verfolgt: nicht der Antransportweg (ob lokal oder parenteral appliziert) entscheidet über den Grad der Innenohrschädigung, sondern der Austritt der einmal in das Innenohr eingedrungenen Aminoglykosid-Antibiotika. Ihre verzögerte Eliminierung ist die Ursache ihrer Ototoxizität.

Der Vergleich der Anreicherung, Verweildauer und des Abtransportes dieser Antibiotika und ihres Lösungsmittels (Peri- und Endolympe) zeigt zwar eine schnelle Anreicherung, doch ist der Abtransport der Antibiotika erheblich verzögert. Dieser Vorgang findet seine Erklärung in der Tatsache, daß die Zellen der Stria vascularis und des Ductus endolymphaticus für die aktive Rückresorption nicht zur Verfügung stehen, sondern Gentamycin allein durch Diffusion bzw. Filtration wieder auf dem Endolymphraum eliminiert werden muß. Auslösender Prozeß der Schädigung der Zellen ist also die vorausgehende Anreicherung der Peri- und Endolympe bis zu entsprechenden toxischen Konzentrationen. Die Anreicherung geschieht sprunghaft (siehe Abb. 8) - durch fortschreitende "Abdichtung" der zur Abdiffusion benötigten Membranen, im Sinne einer Schädigung des normalen Permeationsvermögens (bewiesen durch gleichzeitig abnehmende Permeabilität für K^{+} -Ionen zwischen Peri- und Endolympe).

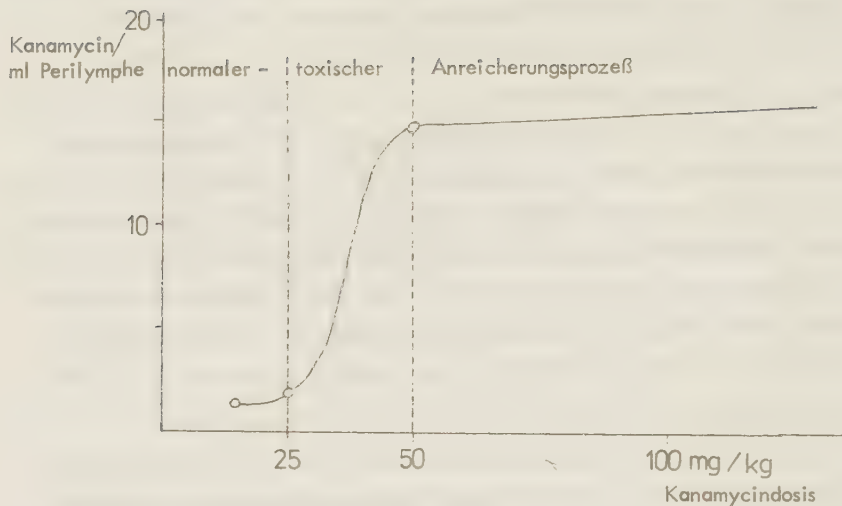


Abb. 8: Kanamycinkonzentration in Perilymphe und Kanamycinsulfatdosis.

(Alle Werte bezogen auf Kanamycin-Base)

(nach STUPP, Acta oto-laryng., Supp. 262, 54 (1970) (148))

Die verschiedenen Phasen des Intoxikationsprozesses, eingeleitet mit Zellvergrößerungen und Kernschwellungen (BECK u. KRAHL 1962 (13), WERSÄLL et al. 1971 (163) und 1973 (164), FEDERSPIEL 1972 (44)), führen zum Verschuß der Interzellularspalten.

Neben der höheren Konzentration ist sicher auch die unterschiedliche Toxizität der einzelnen Aminoglykosid-Antibiotika für ihre Ototoxizität verantwortlich, wobei ihre verstärkte Anreicherung im Innenohr die Folge einer Nierenschädigung durch das Antibiotikum - also eines daraus resultierenden höheren Serumspiegels sein kann. Doch selbst bei Dosen ohne renale Ausscheidungsstörung werden nach STUPP (148) z.B. 5-fach höhere Perilymphkonzentrationen für Neomycin gefunden, als mit einer 10-fach höheren Dosierung von Kanamycin erreicht werden. Gentamycin wirkt dabei weitaus am stärksten toxisch, benötigt andererseits glücklicherweise geringe therapeutische Serumspiegel. Für diese ausgeprägte unterschiedliche Kumulation und Retention der Aminoglykosid-Antibiotika kann nach STUPP nur die Annahme einer substanzspezifischen Kumulationsneigung gemacht werden: "Jedoch scheinen die Verhältnisse, wie die Wechselwirkung zwischen der Kon-

zentration einerseits und der toxischen Schädigung auf der anderen Seite zeigten, in Wirklichkeit komplizierter zu sein. Die hohe Konzentration bedingt zwar primär die Schädigung des Innenohres, umgekehrt begünstigt aber die Schädigung wiederum eine verstärkte Anreicherung, so daß eine genaue Feststellung von Ursache und Folge kaum möglich ist." (148, S. 60)

Charakteristisch für Gentamycin und die anderen Aminoglykosid-Antibiotika ist, daß sie selbst bei niedrigster - nicht toxischer - Dosierung im Innenohr einen höheren Spiegel aufweisen können als im Blut. So kann auch eine Einzelinjektion eines Aminoglykosid-Antibiotikums bei genügend hoher Dosierung wegen der steilen hohen Sättigungskurve (siehe Abb. 8) der Innenohrflüssigkeiten eine toxische Schädigung hervorrufen.

Mit den histologisch nachgewiesenen Zellschäden an allen Organellen des Labyrinthes und des Vestibularorganes korrelieren gut die physiologischen Befunden von THEISSING 1962 (150), THEISSING und KEIDEL 1962 (151), STANGE, KAUFMANN, SPREG und THEISSING 1962 (142), BECK und KRAHL 1962 (13), SODA, HOLZ u. STANGE 1968 (133), STANGE 1970 (140), GONZALEZ und Mitarb. 1972 (54): eine signifikante Minderung der "cochlear microphonics", die Änderung der Summenaktionspotentiale des N. cochlearis (Erregung und Adaptation). Darüberhinaus weisen diese physiologischen Untersuchungen auf die zentralen Schädigungen in Form der Minderung der langsamen Rindenpotentiale der acustischen Cortex (Erregung und Adaptation) in Amplitude und Schwelle hin (THEISSING 1962 (150), STANGE 1970 (140)). STANGE bemerkt dazu, daß die elektrophysiologische Methode des Nachweises einer ototoxischen Wirkung des Gentamycins wesentlich empfindlicher sei als die morphologisch-histologische Methode.

Die vorgelegten Untersuchungsergebnisse über den Zusammenhang der Hörfunktion zur Nierenfunktion bei Gentamycintherapie wollen ebenfalls einen Beitrag zur Feststellung der feinen Wechselwirkungen des Gentamycins im Organismus leisten.



Abb. C: Hauptangriffspunkte (Pfeile) der Aminoglykosid-Antibiotika (Gentamycin) im Labyrinth: innere und äußere Haarzellen, Stria vascularis, Reissner'sche Membran (nach J.E. HAWKINS: Biochemical Aspects of Ototoxicity, 1970, S. 336, (61))

ZUSAMMENFASSUNG

1. 54 Patienten unterschiedlichen Alters und Geschlechts mit unterschiedlichen Nierenfunktionseinschränkungen wurden 10 Tage lang mit 80 mg i.m. Gentamycin/die therapiert.
2. Vor Therapiebeginn, nach Therapieende (am 10. Tag) und drei Monate nach Therapieende wurden bei allen Patienten sowohl die Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate = EDTA-Clearance) als auch die Hör- und Gleichgewichtsfunktion (Tonschwellenaudiogramm, Elektronystagogramm, kalorische Reizbarkeit der Labyrinth, Befragung auf Schwindel, Ohrensausen, Hörstörungen) bestimmt.
3. Weder die Werte der Nierenfunktion noch die Werte der Hör- und Gleichgewichtsprüfung zeigen, wenn man jede Untersuchung isoliert betrachtet, ausgeprägte Veränderungen, die als Gentamycinschädigungen bezeichnet werden können.
4. Bei Korrelation der Werte für den Hörverlust der einzelnen Frequenzen mit den Werten der EDTA-Clearance (GFR) zeigt sich jedoch eine statistisch gesicherte, signifikante Abhängigkeit in der Minderung der Hörfähigkeit (Zunahme des Hörverlustes im Tonaudiogramm) zur Minderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) der Nieren.
5. Dieser zunehmende Hörverlust tritt besonders deutlich bei Frequenzen von 1.000 bis 11.000 Hz auf. Das linke Labyrinth zeigt eine größere Beeinflussbarkeit als das rechte Labyrinth. Der Zusammenhang zeigt sich am deutlichsten nach Abschluß der Therapie, schwächt sich ab bzw. verliert sich bis 3 Monate nach Therapieende. Vor Therapiebeginn war der Zusammenhang nicht nachweisbar. Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit wurden bisher in der Literatur noch nicht berichtet.
6. Die Untersuchungsergebnisse verdeutlichen den bekannten Zusammenhang einer möglichen ototoxischen Schädigung durch Gentamycin mit der Nierenfunktion. Bei auch geringen Dosen ist die Dauer der Therapie in Abhängigkeit von der Nierenfunktion entscheidend.
7. Es wird der Fall eines 16-jährigen Verbrennungspatienten berichtet, der bei ausreichender Nierenfunktion nach 31 Tagen i.m. Therapie mit durchschnittlich 3 x 40 mg/die Gentamycin (Gesamtdosis 3.600 mg) rechtsseitig ertaubt und linksseitig eine mittel- bis hochgradige Innenohrschwerhörigkeit behält. Die Vestibularisfunktion bleibt voll erhalten.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) AHNEFELD, F.W. persönliche Mitteilung
- 2) v. ALBERT, H.H. Untersuchungen zur vestibulären Habituation. in Theoretische und Klinische Medizin in Einzeldarstellungen, Bd. 51, Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg (Habilitationsschrift München 1969) S. 51
- 3) v. ALBERT, H.H. siehe 2) S. 25 ff.
- 4) ALEXANDER, G. Zur Frage der progressiven Schwerhörigkeit durch Atrophie des Corti'schen Organs. Arch. Ohrenheilk. 69, 96 (1908)
- 5) ALTUCCI, P.,
U. SAPIO,
E. ESPOSITO Gentamicin: Antibacterial Activity in vitro and Clinical Studies (Gentamycin: Antibakterielle Wirksamkeit in vitro und klinische Untersuchungen). Chemotherapie 1965/66, 10, No. 5, S. 312-320
- 6) ANDERSEN, H.C. Directional preponderance in some intracranial disorders. Acta oto-laryng. (Stockh.) 44, S. 568-573 (1954)
- 7) ANDRIAL, M. General Survey of clinical Experience with gentamicin - Study of 285 patients treated in the USA. Therapeut. Umschau Suppl. 1, S. 27-31 (1969)
- 8) v. ARDEN,
BARRADA u. KELSEY Brit. J. of Ophtalm., Vol. 46, S. 449-467 (1962)
- 9) ARSLAN, M. On the renewing of the methodology for the stimulation of the apparatus vestibular. Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. 122, (1955)
- 10) BALLANTYNE, J.C. Perceptive deafness in subjects with renal failure treated with haemodialysis and poly-brene. Zbl. Hals-, Nas.- u. Ohrenheilk. 93, S. 591 (1967)
- 11) BARBER, M. u.
P.M. WATERWORTH Activity of Gentamicin against Pseudomonas and Hospital Staphylococci. Brit. med. J., 1, Nr. 5481, S. 203-205 (1966)
- 12) BEANEY, G.P.E. Oto-laryngolog. Probleme, die aus der Behandlung des schweren Nierenversagens erwachsen. Zbl. Hals-, Nas.- u. Ohrenheilk. 85, 8 (1964)
- 13) BECK, Ch.,
P. KRAHL Experimentelle und feingewebliche Untersuchungen über die Ototoxizität von Kanamycin. Archiv Ohren- usw. Heilk. u. Z. Hals- usw. Heilk. 179, S. 594-610 (1962)
- 14) BIANCHI, C.,
P. TONI The measurement of the renal clearance of γ -emitting tracers by the use of external counting. Experienta (Basel) 20, S. 148 (1964)

- 15) BLACK, J.,
B. CALESNICK,
D. WILLIAMS,
J.M. WEINSTEIN
Pharmacology of Gentamicin, a new broad spectrum antibiotic.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1963),
S. 138
- 16) BLAUERT, J.
Das Elektro-Nystagometer - ein neues Hilfsmittel der quantitativen Vestibulometrie.
Z. Laryng. Rhinol. 51, S. 110-117 (1972)
- 17) BOENNINGHAUS, H.-G.
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde für Medizinstudenten
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York,
S. 57 (1970) Abb. 42
- 18) BONGARTZ, W.,
H. KUNI,
E.H. GRAUL
Weiterentwicklung der steady-state-Clearance mit Eigenblut Depot-Cr-51-EDTA.
10. Jahresversamml. der Nuklearmedizin. Gesellschaft, Freiburg (1972)
- 19) BOURDIAL, R.G.,
Y. LALLEMANT,
P. LAFFOLEE u.
J. FLIEDER
Gentamycine et cophose auriculaire
(Soc. Laryng. Hop. de Paris, 20.04.1970),
Ann. Oto-laryng. 87, S. 812-814 (1970)
- 20) BRAYTON, R.G.,
D.B. LOURIA
Gentamicin in Gramnegative Urinary and Pulmonary Infections.
Arch. of Int. Med. 114, S. 205-212 (1964)
- 21) BREUER, J.
Wien. med. Wschr. 6, S. 72 (1874)
- 22) BROCK, T.D.
Streptomycin. Biochemical studies of Antimicrobial Drugs. 16. Symposium of the Society for General Microbiology.
New York, Cambridge U.P., 1966
- 23) BRUN, J.P.,
H. STUPP,
F. LAGLER,
H. SOUS
Antibioticaspiegel bei lokaler Applikation verschiedener Antibiotica am Innenohr des Meer-schweinchens.
Archiv Ohren-, Nas.- u. Kehl.k.Heilk. 196,
S. 177-181 (1970)
- 24) BULGER, R.J.,
S. SIDELL,
W.M.M. KIRBY
Laboratory and Clinical Studies of Gentamicin, A New Broad-spectrum Antibiotic.
Annals of Int. Med. 59, H. 5, S. 593-604 (1963)
- 25) CARMICHAEL, E.A.,
M.R. DIX,
C.S. HALLPIKE
Observations upon the neurological mechanism of directional preponderance of caloric nystagmus resulting from vascular lesions of the brain-system.
Brain 88, S. 51-74 (1965)
- 26) CHABBERT, Y.A.
Bacterial resistance to Gentamicin: chromosomal and extrachromosomal in Gentamicin, First International Symposium Paris Jan. 1967, by Essex Chemie AG. Luzern, S. 19-24 (1967)

- 27) COOPER, D.J.,
U.D. YUDIS
Chem. Communications 1967, S. 821
- 28) DEBAIN, J.J.,
G. FREYSS,
H. POULAIN
Gentamycetoxicité auriculaire
Ann. Oto-laryng. (Paris) 86, S. 584-588 (1969)
- 29) DEINSE, J.B. van,
L.B.W. JONGKEES,
J. KLIJN
Acta oto-laryng. (Stockh.) 44, S. 233 (1954)
- 30) DOERING, P.,
H. SCHROETER,
W. SCHUBERT,
M. SCHWAB
Die endogene Kreatininclearance beim nieren-
kranken Menschen.
Klin. Wschr. 31, S. 489 (1953)
- 31) DOHLMANN, G.
Modern concept of vestibular physiology.
Laryngoscope 69, S. 865-875 (1959)
- 32) DOLOWITZ, D.A.,
B. FORSSMAN and
N.G. HENRISSON
Acta oto-laryng. (Stockh.) 55, S. 315 (1962)
- 33) DUBOIS-REYMOND, E.
Untersuchungen über thierische Elektrizität.
G. Reimer, Berlin (1849)
- 34) DUME, Th.,
E. WETZELS,
W. HERMS,
E. SCHRÖDER,
H. WAHLIG
Zur Pharmakokinetik von Gentamycinsulfat
bei Gesunden und Patienten mit terminaler Nie-
reninsuffizienz.
Deut. Med. Wschr. 96, S. 734-741 (1971)
- 35) FALCO, F.G.
Review of bacteriology and preclinical studies
and clinical pharmacology of gentamycin sulfate.
Therap. Umschau Suppl. 1, S. 8-16 (1969)
- 36) FAVRE, H.R.,
A.J. WING
Brit. med. J. 1, 84 (1968)
- 37) FEDERSPIL, P.
Erfahrungen mit Gentamycin in der Hals-Nasen-
Ohrenheilkunde - unter besonderer Berücksichti-
gung der Nebenwirkungen.
Münch. med. Wschr. 110, 46, S. 2717-2723 (1968)
- 38) FEDERSPIL, P.
Gentamicin: Untersuchungen über klinische Wirk-
samkeit und Ototoxizität.
Inaugural Dissertation, München, 1969
- 39) FEDERSPIL, P.
Clinical Use of Gentamicin in Ear, Nose and
Throat Inf.
J. of Inf. Dis. 119, Nr. 4+5, S. 465-470 (1969)
- 40) FEDERSPIL, P.
Über die klinische Ototoxizität des Gentamycins
und ihre Reversibilität.
Archiv f. klin. exp. Ohr-Nasen-Kehlk.Heilk.
196, S. 237-243 (1970)

- 41) FEDERSPIL, P. Übersicht über die in Deutschland beobachteten Fälle von Gentamycin-Ototoxizität. H N O 19, S. 328-331 (1971 a)
- 42) FEDERSPIL, P. Risiko einer Gentamycin-Behandlung? MÜchn. med. Wschr. 113, 46, (Fragekasten) S. 1567 (1971 b)
- 43) FEDERSPIL, P. Experimentelle Untersuchungen über die Minderung der Ototoxizität der Streptomyces-Antibiotika durch Aufteilung der Tagesdosis. Z. Laryng. Rhinol. 51, S. 785-793 (1972 a)
- 44) FEDERSPIL, P. Über das Haarzellschädigungsmuster nach parentaler Gentamycin-Applikation beim Meerschweinchen. Z. Laryng. Rhinol. 51, S. 845-866 (1972 b)
- 45) FEDERSPIL, P. Vergleichende experimentelle Untersuchungen zur Ototoxizität des Tobramycins und Gentamycins. Archiv f. klin. exp. Ohren-Nasen-Kehlk. Heilk. 205, S. 187-190 (1973)
- 46) FRENZEL, H. Neuere Bestrebungen zur Verbesserung der vestibulären Erregbarkeitsprüfungen und zur Frage einer "gezielten" Vestibularisuntersuchung in der Praxis. H N O (Berlin) 4, S. 193-205 (1954)
- 47) FRENZEL, H. Über den heutigen Stand der Funktionsprüfung des Vestibularis. Dtsch. Med. Wschr. 82, S. 337-341 und S. 372-378 (1957)
- 48) FRITSCHÉ, D.,
A. SCHULZ-STÜBNER Die derzeitige Resistenzsituation gegenüber Antibiotika und Chemotherapeutika und deren Entwicklungstendenzen. Dtsch. Med. Wschr. 97, S. 1963-1968 (1972)
- 49) GARNETT, E.S.,
V. PARSON,
N. VEALL Lancel 1, S. 818 (1967)
- 50) GENTAMICIN First International Symposium, Paris, Jan. 1967 by Essex Chemie AG. Luzern, printed by Schwabe, Basel (1967)
- 51) GENTAMICIN 2. Int. Symposium on Gentamicin, Los Angeles, J. of Inf. Dis., Vol. 124 Suppl. (1972)
- 52) GINGELL, J.D.,
P.M. WATERWORTH Dose of Gentamicin in patients with normal renal function and renal impairment. Brit. med. J. 2, S. 19-22 (1968)
- 53) GOLDRING, W.,
H. CHASIS Hypertension and hypertensive disease. Commonwealth Fund., New York (1944)

- 54) GONZALEZ, G.,
N. MILLER,
V. WASILEWSKI
Progressive Neuro-Ototoxicity of Kanamycin.
Ann. Otol. 81, S. 127-131 (1972)
- 55) GRABER, D.D.,
H.H. STONE,
L. KOLB,
J.D. MARTIN jun.
In vitro sensitivity of bacterial flora from burned
patients to gentamicin sulfate.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1963,
161-163
- 56) GRAU, H.R.
Gentamycin-Behandlung einer Pseudomonas-
infizierten Verbrennung 3. Grades, die 50 %
der Körperoberfläche betraf.
Vortrag bei der 6. Intersc. Conf. on Antimicro-
bial Agents and Chemoth., Oct. 1966
- 57) GRAHE, K.
Hör- und Gleichgewichtsstörungen bei Nephritis.
Z. Hals-, Nas.- u. Ohrenheilk. 8, S. 378 (1924)
- 58) GRADENIGO, G.
zitiert nach GRAHE, K. siehe 57)
- 59) GULICK, R.P.,
C.R. PFALTZ
The diagnostic value of caloric tests in otoneu-
rology.
Ann. Otol. Rhinol. (St. Louis) 73, S. 893-914
(1964)
- 60) GYSELYNCK, A.-M.,
A. FORREY,
R. CUTLER
Pharmacokinetics of Gentamicin: Distribution
and Plasma and Renal Clearance. in 2. Int. Symp.
on G., Los Ang.
J. of Inf. Dis., Vol. 124 Suppl., S. 70-76 (1971)
- 61) HAWKINS, J.E. jr.
Biochemical Aspects of Ototoxicity
Biochemical Mechanism in Hearing and Deafness,
Chapter 24, by Charles C. Thomas, Publ.,
S. 323-339 (1970)
- 62) HAWKINS, J.E. jr.
Comparative otopathology: aging, noise, and
ototoxic drugs.
Advanc. ORL 20, S. 125-141 (1973)
- 63) HENRIKSSON, N.G.
Acta oto-laryng. (Stockh.) 45, 25, S. 120 (1955)
- 64) HENRIKSSON, N.G.,
A. LUNDGREN,
A. NILSSON
Myostatic kinesthetic and vestibular mechanisms.
CIBA Symp., S. 219, London: Churchill 1967
- 65) HEPDING, L.,
H. WAHLIG
Experimentelle Untersuchungen über ein neues
Antibiotik. Gentamycin
Arzneim. Forsch. 16, S. 1-11 (1966)
- 66) HÖFFLER, D.
Klinik und Pharmakologie des Gentamycins.
Die Berliner Ärztekammer 6, Nr. 1, S. 13-16 (1969)
- 67) HÖFFLER, D.
Antibakterielle Therapie bei Niereninsuffizienz.
(Habilitationsschrift, Mainz 1969)
Hrsg: Beecham Pharma GmbH., Mainz (1971)

- 68) HUIZING, E.H. Taubheit und Gleichgewichtsstörungen durch Gentamicin.
Ned. T. Geneesk. 116, Nr. 30, S. 1261 (1972)
- 69) INO, H.,
F. HAZEYAMA Experimentelle Untersuchungen über Verkürzung der Dauer des calorischen Nystagmus durch wiederholte thermische Reizungen.
Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.Heilk. 179, S. 443-448 (1962)
- 70) JACKSON, G.G. Gentamicin.
(Current Therapeutics) The Practitioner, Vol. 198, S. 855-866
- 71) JACKSON, G.G. u.
G. ARCIERI Ototoxicity of Gentamicin in man: A survey and controled analysis of clinical Experience in the United States.
in 2. Int. Symp. on Gentamicin, J. of Inf. Dis., Vol. 124 Suppl., S. 130-137 (1971)
- 72) JACOBY, G.A.,
L. GORINI The effect of streptomycin and other aminoglycoside antibiotics on protein synthesis.
in D. GOTTLIEB and P.D. SHAW (Eds.): Antibiotics. I. Mechanism of Action.
New York, Springer Verlag (1967)
- 74) JANEKE, J.B. Akademische Dissertation, Amsterdam 1968
- 75) JAO u. JACKSON Clinical Experience with Gentamicin in gram-negative Infections.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1963, S. 148-152
- 76) JAO, R.L.,
G.G. JACKSON Gentamicin sulfate, new antibiotic against gram-negative bacilli. Laboratory, pharmacologic and clinical evaluation.
JAMA 189, S. 817-822 (1964)
- 77) JONGKEES, L.B.W. Electronystagmography: Its Use and Usefulness.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 77, S. 733-740 (1968)
- 78) JONGKEES, L.B.W. Physiologie und Pathophysiologie des Vestibularorganes. (Kongreßbericht 1969)
Archiv f. Ohr.- Nas.- u. Kehlk.Heilk. 194, S. 1-110 (1969)
- 79) JONGKEES, L.B.W. Elektronystagmographie.
H N O (Berlin) 12, S. 325-329 (1964)
- 80) JONGKEES, L.B.W.,
J.J. GROEN J. Laryng. 61, S. 241 (1946)
- 81) JONGKEES, L.B.W.,
J.P.M. MAAS,
A.J. PHILIPSZON Clinical nystagmography. ENG in 341 patients with vertigo.
Pract. oto-rhino-laryng. (Basel) 24, S. 65-93 (1962)

- 82) JUNG, R. Eine elektrische Methode zur mehrfachen Registrierung von Augenbewegungen und Nystagmus. *Klin. Wschr.* 18, S. 21-24 (1939 a)
- 83) JUNG, R. Ein Apparat zur mehrfachen Registrierung von Tätigkeit und Funktion des animalen und vegetativen Nervensystems. *Zschr. ges. Neurol. u. Psychiatrie* 165, S. 374-397 (1939 b)
- 84) JUNG, R. Die Registrierung des postrotatorischen und opto-kinetischen Nystagmus und die optisch-vestibuläre Integration beim Menschen. *Acta oto-laryng. (Stockh.)* 36, S. 199-202 (1948)
- 85) JUNG, R. Neurophysiologische Untersuchungsmethoden (III. Nystagmographie) in Hdb. d. Inn. Med., Bd. V, Teil 1, 4. Aufl. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1953)
- 86) JUNG, R.,
R. MITTERMAIER Zur objektiven Registrierung und Analyse verschiedener Nystagmusformen. *Arch. Ohren- usw. Heilk.* 146, S. 410 (1939)
- 87) JUNG, R.,
J.F. TÖNNIES Die Registrierung und Auswertung des Drehnach-nystagmus beim Menschen. *Klin. Wschr.* 26, S. 513-521 (1948)
- 88) JUNGMEYER, H. Neuere diagnostische Erkenntnisse im Bereich des VIII. Hirnnerven (stato-acusticus). *Dtsch. Med. Wschr.* 79, S. 1227-1229 (1954)
- 89) KIRSTEIN, L.,
L. PREBER Directional preponderance of caloric nystagmus in Patient with organic brain diseases. *Acta oto-laryng. (Stockh.)* 44, S. 265-273 (1954)
- 90) KOBYLETZKI, D. v.,
H. WAHLIG,
F. GEBHARDT Zur Pharmakokinetik von Gentamycin im Serum und Harn. *Med. Klinik* 64, Nr. 34, S. 1467-1502 (1969)
- 91) KOCH, H.,
N.G. HENRIKSSON,
A. LUNGREN,
G. ANDREN Directional preponderance and spontaneous nystagmus in eye-speed recording. *Acta oto-laryng. (Stockh.)* 50, S. 517-525 (1959)
- 92) KOPSA, H.,
R. KOTZAUREK,
H. MITSCHKE,
P. SCHMIT Hörstörungen bei chronischer Niereninsuffizienz. *Mschr. f. Ohrenheilk. u. Laryng.-Rhinol. (Wien)* 106, S. 332-339 (1971)
- 93) KORNHUBER, H.H. Physiologie und Klinik des Zentralvestibulären Systems (Blick- und Stützmotorik). in Hdb. d. HNO-Heilkunde, Hrsg. J. Berendes, R. Link u. F. Zöllner, Bd. III, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1966)

- 94) KORNHUBER, H.H. Physiologie und Klinik des vestibulären Systems.
Kongreßbericht 1969
Arch. f. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.Heilk. 194,
S. 111-148 (1969)
- 95) KUNI, H., Steady-state-clearance ohne Dauerinfusion mit
E.H. GRAUL Depot-Cr-51-EDTA.
Nucl. Med. Suppl. 8, (Stuttgart) S. 699-702
(1970)
- 96) KUNI, H., Erfahrungsbericht über steady-state-clearance
E.H. GRAUL ohne Dauerinfusion mit Depot-Cr-51-EDTA.
Nuc-Compact 1, (Sept. 1970), S. 8-9
- 97) KUNI, H., Eigenblut - eine ideale Depotsubstanz zur Erzie-
W. BONGARTZ, lung prolongierter Blutspiegel (am Beispiel von
E.H. GRAUL Cr-51-EDTA). 9. Jahrestagung der Ges. f. Nu-
klearmedizin, Antwerpen (1971)
- 98) KÜPPER, K. Die ototoxische Wirkung des Gentamycin beim
Menschen.
Arch. f. Ohr.- Nas.- u. Kehlk.Heilk. 194,
S. 569-573 (1969)
- 99) LEHNHARDT, E. Zur Ototoxicität der Antibiotica.
H N O (Berlin) 18, S. 97-101 (1970 a)
- 100) LEHNHARDT, E. Lehrbuch der praktischen Audiometrie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1970 b)
- 101) LEHNHARDT, E. Ototoxicität von Streptomycin, Gentamycin
und Kanamycin?
Münch. med. Wschr. 114, S. 678 (Fragekasten)
(1972)
- 102) LUNDQUIST, P.G., The ototoxic effect of Gentamicin - An electron
J. WERSÄLL microscopical Study.
in Gentamicin, 1. Int. Symp., Paris 1967,
by Essex Chemie AG., Luzern, print. by
Schwabe, Basel (1967)
- 103) MACH, E. Grundlinie der Lehre von den Bewegungsempfin-
dungen.
Leipzig, W. Engelmann 1875
- 104) McNALLY, W.J., J. exp. Physiol. 23, S. 147 (1933)
J. TAIT
- 105) MAEHR, H., J. Chromatogr. (Amsterdam) 30, S. 572 (1967);
C.P. SCHAFFNER J. Amer. chem. Soc. 89, S. 6788 (1967)
entn. aus G. EHRHARDT, H. RUSCHIG:
Arzneimittel in 5 Bd., 2. Aufl. 1971, Bd. IV,
S. 359-361

- 106) MAURIZI, M.,
F. DITTRICH
Su alcuni risultati nistagmografici ottenuti con
accelerazione supra-liminari di grande intensità
e di brevissima durata.
Il Valsalva 38, S. 281-287 (1962)
- 107) MITTERMAIER, R.
Ohrenärztliche Begutachtung unter besonderer
Berücksichtigung der Erwerbsminderung.
Arch. Ohr.- Nas. u. Kehlk. Heilk. 161, S. 94-205
(1952)
- 108) MITTERMAIER, R.,
B. EBEL,
A. KÜBLER,
K. BOESEL
Elektrographische Nystagmusregistrierung.
Z. Laryng. Rhinol. Otol. 31, S. 115-124 (1952)
- 109) MÖLLER, E.,
J.F. McINTOSH,
D.D. van SLYKE
J. clin. Invest. 6, S. 427 (1928)
- 110) MÜLLER, F.E.
Chemotherapie der Pseudomonas-Infektion bei
Schwerverbrannten.
Dtsch. Med. Wschr. 93, S. 1637-1641 (1968)
- 111) MUSKENS, L.J.J.
Das supravestibuläre System.
N. H. Uitgevers Mij (Amsterdam) (1934)
- 112) MYERS, R.M.
Ototoxic Effects of Gentamicin.
Arch. Otolaryng. (Chicago) 92, S. 160-162 (1970)
- 113) NAUMANN, P.,
R. HUBMANN
Zur antibakteriellen Therapie urologischer Infek-
tionen.
Der Urologe 7, S. 16-23 (1968)
- 114) NEDDEN, R.,
T. FUCHS,
K. SCHRÖDER,
W. WUNDT
Die renale Ausscheidung von Gentamycin beim
Menschen.
Dtsch. Med. Wschr. 97, S. 1496-1503 (1972)
- 115) NILGES, T.C.,
J.L. NORTHERN
Iatrogenic hearing loss.
Ann. Surg. 173, S. 281-289 (1971)
- 116) PEARSON und WILKS
Biometrika 25, S. 353 (entn. aus Documenta
Geigy, Wissenschaftl. Tabellen, 7. Aufl. (Basel),
S. 61 (1969))
- 117) PETERMANN, A.
Über das Vorkommen von "Nystagmusbereitschaft"
beim Normalen.
Pract. oto-rhino-laryng. 15, S. 28-49 (1953)
- 118) PFALTZ, C.R.
Die normale kalorische Labyrinthreaktion.
Arch. f. Ohr.- Nas.- u. Kehlk. Heilk. 172,
S. 131-174 (1957)
- 119) PFALTZ, C.R.
Recherches ENG sur la réaction thermique du
labyrinthe.
Conf. neurol. (Basel) 20, S. 240-248 (1960)

- 120) PINES, A. Genticin in Chronic Pseudomonas and Klebsiella Infections of the Bronchi.
in First Int. Symp. on G., Paris, Jan. 1967,
c by Essex Chemie AG., Luzern, S. 138-144
(1967)
- 121) PIRSIG, W., Akute Ertaubung nach Gentamycinbehandlung
H. ROLLIN bei Anurie.
H N O (Berlin) 17, S. 274-278 (1969)
- 122) RADEMAKER, C.G.J., Rev. neurol. 60, S. 566 (1933)
R. GARCIN
- 123) RANSOME, J., Perceptive deafness in subjects with renal failure
J.C. BALLANTYNE, treated with haemodialysis and polybrene (a cli-
S. SHALDON, nico - pathological study).
S.K. BOSHER, J. of Laryng. and Otol. (London) 80, S. 651
C.S. HALLPIKE (1966)
- 124) RAUCH, S. Iatrogene Schwerhörigkeit.
Praxis 57, H. 43, S. 1478-1485 (1968)
- 125) REHN, J., Aktuelle Probleme der Verbrennungskrankheit.
F.E. MÜLLER Münch. Med. Wschr. 110, S. 1393-1399 (1968)
- 126) REMPT, E. Gehörschäden bei Kanamycinlangzeittherapie.
Z. Laryng. Rhinol. 49, S. 504-509 (1970)
- 127) REUBI, F. Nierenkrankheiten.
Huber Verlag, Bern-Stuttgart, 1970
- 128) RONZANI, A., Klinische Untersuchungen über den Gebrauch
M. MORATTI von Gentamycin im HNO-Gebiet.
Minerva otorinolaring. (Torino) 19, S. 87-92
(1969)
- 129) ROSSBERG, G. Zur Vestibularisuntersuchung mit ruckartigen
rotatorischen Reizen.
Arch. Ohr.- usw. Heilk. u. Z. Hals- usw.
Heilk. 168, S. 19-34 (1955)
- 130) ROSSI, G., Experimental studies on the local effects of
G. VOENA, Acetylcholine, anticholinergic substances and
S. BUONGIOVANNI, Cholinesterase inhibitors on vestibular function.
G. CORTESINA Acta oto-laryng. (Stockh.) 58, S. 159-174 (1964)
- 131) SENYOKOV, M.V. The effectiveness of treatment of patients with a
disturbance of the auditory function associated
with streptomycintherapy.
Vestn. otorinolaring. (Moskau) 33, Nr. 4,
S. 22-27 (1971)
- 132) SHEVTSOV, V.M. The prophylaxis and treatment of ototoxic lesions
caused by antibiotics.
Vestn. otorinolaring. (Moskau) 33, Nr. 4,
S. 19-22 (1971)

- 133) SODA, T.,
E. HOLZ,
G. STANGE Die Ototoxizität von Gentamycinsulfat.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 18, S. 824-827
(1968)
- 134) SWEEDLER, D.R.,
Ch. F. GRAVENKEMPER,
R. J. BULGER,
J. L. BRODIE,
W. M. M. KIRBY Laboratory and clinical studies of Gentamicin.
Antim. Agents a. Chemoth. 1963, S. 157-160
- 135) SCHAEDEER, J. A. Z. Hals- usw. Heilk. 45, S. 141 zit. n. R. JUNG
u. J. F. TÖNNIES (1948)
- 136) SCHWAB, M. Methodik und Indikation moderner Nierenfunk-
tionsprüfungen.
Verhlg. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1963, S. 299
(1963)
- 137) STACY, B. D.,
G. D. THORBURN Cr^{51} -EDTA for estimation of lomerular filtration
rate.
Science 152, S. 1076 (1966)
- 138) STANGE, G. Reduktion der Streptomycin-Ototoxizität.
Ärztl. Praxis 20, H. 72, S. 3162 (1968)
- 139) STANGE, G. Minderung bzw. Verhütung der Ototoxizität
basischer Streptomycines-Antibiotika.
Therapiewoche 19, S. 106-117 (1969)
- 140) STANGE, G. Toxikologische Beeinflussung peripherer und zen-
traler akustischer Reizantworten durch Gentamy-
cinsulfat.
Archiv f. klin. exp. Ohren-Nasen-u. Kehl. Heilk. 196, S. 159-169 (1970)
- 141) STANGE, G. Zur Therapie der Meningitis tuberculosa.
Archiv f. klin. exp. Ohren-Nasen-u. Kehl. Heilk. 202, S. 423-427 (1972)
- 142) STANGE, G.,
F. KAUFMANN,
M. SPRENG,
J. THEISSING Influence of Kanamycin- and Streptomycinsulfate
to peripheral and cortical time course of adapta-
tion to auditory stimuli in the dat.
Excerpta Med. (Amsterdam), Int. Congr. Ser. 48,
S. 1249 (1962)
- 143) STEPHENS, S. D. G. A case of gentamicin accentuated hearing loss
(Ein durch Gentamycin verstärkter Hörverlust).
J. laryng. (London) 82, S. 803-808 (1968)
- 144) STONE, H. H. Review of Pseudomonas Sepsis in Thermal Burns:
Verdoglobin Determination and Gentamicin The-
rapy.
Ann. Surg. 163, 2, S. 296-305 (1966)
- 145) STONE, H. H. u. Mitarb. (1965)

- 146) STRAUBE, W.,
E. TIESLER,
P. FEDERSPIEL
Postoperative Gentamycin-Therapie (Serum-
spiegel in Abhängigkeit von Dosierung und passa-
gerer Nierenfunktionsstörung).
Med. Klin. 67, Nr. 27/28, S. 941-945 (1972)
- 147) STRAUSS, P.,
D. HANTSCHKE
Die Auswirkung kurzzeitig hoher Gentamycin-
spiegel auf die Innenohrfunktion.
H N O (Berlin) 21, S. 177-179 (1973)
- 148) STUPP, H.
Untersuchung der Antibiotikaspiegel in den Innen-
ohrflüssigkeiten und ihre Bedeutung für die spezi-
fische Ototoxizität der Aminoglykosidantibiotika.
Acta oto-laryng. Suppl. 262, Uppsala: Almqvist
& Wiksell 1970)
- 149) STUPP, H.,
S. RAUCH,
H. SOUS,
F. LAGLER,
J.P. BRUN
Die Ursache der spezifischen Ototoxizität der
basischen Streptomycines-Antibiotika - ein Permea-
bilitätsproblem.
Méd. et Hyg. (Genf) 23, S. 988-990 (1965)
- 150) THEISSING, J.
Wirkung des Kanamycins auf die Kurzzeitadapta-
tion des Katzens Gehörs.
Med. Dissertation, Erlangen-Nürnberg (1962)
- 151) THEISSING, J.,
W.D. KEIDEL
Zur Beeinflussung des Statoacusticus-Systems
durch basische Antibiotica.
Arzneim. Forschung 12, S. 543 (1962)
- 152) TÖNNIES, J.F.
Ein Drehstuhl mit unterschwelliger Anlaufbeschleu-
nigung.
Z. Hals- usw. Heilk. 30, S. 535-537 (1932)
- 153) TOROK, N.,
A. KAHN
Ann. Otol. 69, S. 61 (1960)
- 154) TRINCKER, D.
Confin. neurol. (Basel) 21, S. 372 (1961)
- 155) TRINCKER, D.
Physiologie des Gleichgewichtsorgans.
Hdb. HNO, Bd. III, Teil 1, S. 311, Georg
Thieme Verlag (1965)
- 156) VISSER, S.L.
Some aspects of evaluating electronystagmographic
examinations in clinical neurology.
Psychiat. Neurol. Neurochir. 66, S. 24-44 (1963)
- 157) VOLDRICH, L.
The kinetics of streptomycin, kanamycin and
neomycin in the inner ear.
Acta oto-laryng. (Stockh.) 60, S. 243 (1965)
- 158) VORBURGER, C.,
H. RIESWYL,
F. REUBI
Klin. Wschr. 47, S. 415 (1969)

- 159) WEBSTER, J.C.,
T.M. MCGHEE,
R. CAROLL,
J.T. BENITEZ,
M.L. WILLIAMS
Ototoxicity of gentamycin: histopathology and functional results in the cat.
Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. 74,
S. 1155-1165 (1970)
- 160) WEINSTEIN, M.J.,
G.M. LUEDEMANN,
E.M. ODEN,
G.H. WAGMAN,
J.P. ROSSELET,
J.A. MARQUEZ,
C.T. CONIGLIO,
W. CHARNEY,
H.L. HERZOG,
J. BLACK
Gentamicin, a New Antibiotic Complex from Micromonospora.
J. Med. Chem. 6, S. 463 (1963)
- 161) WEINSTEIN, M.J.,
G.H. WAGMAN,
E.M. ODEN,
J.A. MARQUEZ
J. Bacteriol. 94, S. 789 (1967)
- 162) WERSÄLL, J.,
P.G. LUNDQUIST,
B. BJÖRKROTH
Ototoxicity of gentamicin.
J. of Inf. Dis. 119, S. 410-416 (1969)
- 163) WERSÄLL, J.,
B. BJÖRKROTH,
Å. FLOCK,
P.G. LUNDQUIST
Sensory Hair Fusion in Vestibular Sensory Cells after Gentamycin Exposure. (A Transmission and Scanning Electron Microscope Study)
Archiv f. klin. exp. Ohren-Nasen- u. Kehlk. Heilk. 200, S. 1-14 (1971)
- 164) WERSÄLL, J.,
B. BJÖRKROTH,
A. FLOCK,
P.G. LUNDQUIST
Untersuchungen über ototoxische Effekte von Antibiotica.
Advanc. ORL 20, S. 14-41 (1973)
- 165) WINTERS, R.,
K.D. LITWACK,
W.L. HEWITT
Relation between dose and levels of Gentamicin in blood.
in 2. Int. Symp. on Gentamicin, Los Angeles 1971,
J. of Inf. Dis., Vol. 124 Suppl., S. 90-95 (1971)
- 166) WITTMACK, K.
zitiert bei K. GRAHE: Hör- u. Gleichgewichtsstörungen bei Nephritis.
Z. Laryng. Rhinol. 8, S. 378 (1924)
- 167) WITZEL, L.
Reversibler Ausfall des Vestibularapparates nach Gentamycin.
Fortschritte der Medizin 88, Nr. 16, S. 705-706 (1970)
- 168) YOUNG, L.S.,
D.B. LOURIA,
D. ARMSTRONG
Gentamicin in the treatment of severe hospital-acquired gram-negative infections.
Transact. of the New York Ac. of Sciences 29,
S. 579 (1967)

weiterführende Literatur

- 169) ARCIERI, G.M.,
F.G. FALCO,
H.M. SMITH,
L.B. HOBSON
Clinical research experience with Gentamicin incidence of adverse reactions.
Suppl. of the Med. J. of Australia 24, Nr. 1, S. 30-34 (1970)
- 170) BAYER, H.,
A. ROSENKRANZ
Erfahrungen mit Gentamycin in der Kinderheilkunde.
Therapiewoche 19, S. 2457-2460 (1969)
- 171) BIESALSKI, P.
Bedeutung und Durchführung der Frühdiagnostik hörgestörter Kinder.
Die Rehabilitation 8, S. 94-109 (1969)
- 172) BROOKLER, K.H.
Richtungsüberwiegen in der klinischen ENG.
Laryngoscope 80, S. 747-754 (1970)
- 173) BUSSIEN, R.
Kautelen der Gentamycin-Anwendung.
Münch. Med. Wschr. 112, S. 2-3 (1970)
- 174) CARHART, R.,
L.S. PORTER
Form der Hörschwellenkurve und Schätzung des Hörverlustes für Sprache.
J. Speech. Res. 14, S. 486-495 (1971)
- 175) CAVALLI-SFORZA, L.
Grundbegriffe der Biometrie.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1964
- 176) CHISHOLM, G.D.,
J.S. CALNAN,
P.M. WATERWORTH,
N.D. REIS
Distribution of Gentamicin in Body Fluids.
Brit. Med. J. 1968/II, 5596, S. 22-24 (1968)
- 177) COATS, A.C.,
K.H. BLACK
Ein Computer für die Nystagmusgeschwindigkeit.
Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. 77, ORL S. 106-108 (1973)
- 178) COX, C.E.,
F.K. GARVEY
Efficacy of Gentamicin in Treatment of Chronic Urinary-Tract Infections (Wirksamkeit der Gentamycintherapie bei chronischen Harnwegsinfektionen).
Vortrag bei der 6. Intersc. Conf. on Antimicrob. Agents and Chemother., Oct. 1966
- 179) CURTIS, J.R.,
S.J. McDONALD,
J.H. WESTON
Parenterale Anwendung von Gentamycin bei Nierenversagen: Intermittierende Hämodialyse.
Brit. Med. J. 1976, Bd. 2, S. 537-539 (1967)
- 180) DIMITROW, D.I.
Untersuchungen über einige chemotherapeutische und pharmakologische Eigenschaften des Gentamycin.
Antibiotiki 10, S. 1019 (Moskau) (1965)
- 181) FEMENIC, B.,
R. SUBOTIC
Histological findings of toxic labyrinth damages by antibiotics.
Radovi med. Fak., Zagreb, 18, S. 35-42

- 182) GIEBEL, W. Quantitative Bestimmung von Serumproteinen und Enzymen in Endo- und Perilymphe. Archiv f. Ohren- usw. Heilk. 202, S. 417-418 (1972)
- 183) GLORIG, A. Klinische Bilder der Ototoxizität und der Lärmwirkung. Advanc. ORL 20, S. 2-13 (1973)
- 184) GYULKHASYAN, A.A. Die tierexperimentelle Wirksamkeit einiger Präparate, welche zur Senkung ototoxischer Einflüsse einiger Antibiotica und von Saljisid verwendet werden. (russisch) Vestn. Otorinolaring. (Moskau) 33, Nr. 3, S. 26-29 (1971)
- 185) v. ILBERG, C., H. SPOENDLIN, W. ARNOLD Autoradiographical distribution of locally applied dihydrostreptomycin in the inner ear. Acta oto-laryng. (Stockh.) 71, S. 159-165 (1971)
- 186) JOHNSON, L.G., J.E. HAWKINS Atrophie der Stria vascularis bei klinischer und experimenteller Schwerhörigkeit. Laryngoscope Vol. 82, S. 1105-1125 (1972)
- 187) KAHN, T., R.M. STEIN Gentamicin and renal failure. Lancet, Febr. 26., S. 498 (1972)
- 188) KANEKO, Y., T. NAKAGAWA, K. TANAKA Die Reissnersche Membran nach Kanamycingabe. Arch. Otolaryng. (Chicago) 92, S. 457-462 (1970)
- 189) KELLY, D.R., E.R. NELI, R.B. BERGGREN Diafness after topical Neomycin wound irrigation. New Engl. J. of Med. 280, S. 1338-1339 (1969)
- 190) KESER, H. Nystagmographie der Streptomycinschädigungen des Vestibularis. Archiv. f. Ohren-Nasen u. Kehl. Heilk. 156, S. 475-478 (1949)
- 191) KIENITZ, M. Zur Behandlung akuter und chronischer Pyelonephritiden des Kindes mit Gentamycin. Med. Klin. 65, H. 12, S. 552-557 (1970)
- 192) KLEINKNECHT, D., D. GANEVAL, D. DROZ Acute renal failure after doses of G. and Cephalotin. Lancet, may 19, S. 1129 (1973)
- 193) KRAHL, P. Ototoxische Antibiotika in Ohrentropfen, ihre Vorzüge und Gefahren. Archiv f. Ohren-Nasen- u. Kehl. Heilk. 182, S. 591-593 (1963)

- 194) KRAUS, H.,
G. DOENNING Cytophotometrische RNA- und Eiweißbestimmungen am häutigen Innenohr des Meerschweinchens als Grundlagen zur Bestimmung des Eiweißstoffwechsels und der Streptomycin-Ototoxizität. Archiv f. Ohren-Nasen- u. Kehlk.Heilk. 194, S. 551-557 (1969)
- 195) KÜPPER, K. Die ototoxische Wirkung des Gentamycin beim Menschen. Archiv f. Ohren-Nasen- u. Kehlk.Heilk. 194, S. 569-573 (1969)
- 196) KÜPPER, K.,
H. STUPP,
A. ORSULAKOVA,
M. QUANTE Vergleichende Untersuchungen der Ototoxizität verschiedener antibiotischer Substanzen bei lokaler Applikation am Innenohr des Meerschweinchens. (Kongreßbericht 1970) Archiv f. Ohren-Nasen- u. Kehlk.Heilk. 196, S. 169-172 (1970)
- 197) LANGE, G. Gentamycinschäden des Vestibularorganes beim Meerschweinchen (Cytovestibulogramm, Calorisation) nach therapeutischer Anw. Archiv f. Ohren-Nasen- u. Kehlk.Heilk. 196, S. 153-158 (1970)
- 198) LAURENT, J.G.,
J.E. DEMALDENT Dauerhafte Stabilität der elektronystagographischen Daten bei wiederholten Prüfungen. Ann. oto-laryng. (Paris) 86, S. 563-568 (1969)
- 199) LOTTER, A. Klinische Vorteile der ENG. Arch. Otolaryng. (Chicago) 90, S. 563-568 (1969)
- 200) LOWRY, L.D.,
M. MAY,
P. PASTORE Acute histopathological inner ear changes in deafness due to neomycin: a case report. Ann. Otol. 82, S. 876-880 (1973)
- 201) McGEE, T.M.,
J. WEBSTER,
M. WILLIAMS Histological and Functional changes in the inner ear of cats after subcutaneous Administration of Gentamicin. J. Inf. Dis. 119, S. 427-442 (1969)
- 202) McLAUGHLIN, J.E.,
D.S. REEVES Clinical and laboratory evidence for inactivation of gentamicin by carbenicillin. Lancet, Febr. 6, 1971, S. 261-264
- 203) MINNINGERODE, B.,
R. GROHMANN Untersuchungen zur Bestimmung der maßgebenden Charakteristika des ENG gesunder Versuchspersonen verschiedenen Lebensalters bei rotatorischen Beschleunigungsreizen. Acta Oto-laryng. (Stockh.) 61, S. 101-112 (1966)
- 204) MULCH, G. Elektronystagographische Vergleichsuntersuchungen zur Aussagekraft der Nystagmusfrequenz als Parameter der Reizantwort nach rotatorischer Stimulation. H N O (Berlin) 21, S. 241-244 (1973)

- 205) NAGLE, D.W.,
E.G. ANDERSON
Methode zur Auswertung von Nystagmogrammen normaler Versuchspersonen bei calorischer Reizung. *Laryngoscope* 82, S. 1671-1702 (1972)
- 206) OLBING, H.,
G. NEUSSEL,
G. LINZENMEYER
Zur Problematik der Behandlung von Pseudomonas-infektionen der Harnwege. *Dtsch. Med. Wschr.* 96, S. 183-189 (1971)
- 207) ORSULAKOVA, A.M.,
H. STUPP
Die Möglichkeiten einer pharmakologischen Beeinflussung des Innenohres - pharmakokinetische Untersuchungen am Innenohr. (Kongreßbericht 1972)
Archiv f. Ohren-Nasen- und Kehl.k.Heilk. 202, S. 573-578 (1972)
- 208) PETERS, P.E.,
H.U. PIXBERG,
P. PFANNENSTIEL,
W. HENNE,
H. WEISSELEDER
Messung der Nierendurchblutung mit Radionukliden. *Münch. Med. Wschr.* 116, S. 53-56 (1974)
- 209) RICHRATH, W.,
H. KRAUS
Autoradiographische Untersuchung der Wirkung von Streptomycin auf die Proteinsynthese beim Meerschweinchen.
Archiv Ohren-Nasen- u. Kehl.k.Heilk. 202, S. 410-417 (1972)
- 210) ROHWEDDER, H.J.,
U. GOLL
Untersuchungen über die Pharmakokinetik von Gentamycin bei Kindern.
Dtsch. Med. Wschr. 95, S. 1171-1174 (1970)
- 211) RUBIN, W.
Clinical Electronystagmography.
Laryngoscope 80, S. 610-619 (1970)
- 212) SHIRABE, S.
Nystagmographische Registrierung des rotatorischen und optokinetischen Nystagmus beim Meerschweinchen und seine Beeinflussung durch Streptomycinsulfat.
Archiv f. Ohren-Nasen- u. Kehl.k.Heilk. 198, S. 206-214 (1971)
- 213) STADLER, L.,
H. KESER
Nystagmographische Verlaufsuntersuchungen über Vestibularisschädigung nach Streptomycinschädigung. *Klin. Wschr.* 1951, S. 531-535
- 214) STÄDTLER, K.,
W. MÜLLER,
G.A. SCHOENENBERGER
Immuntherapie schwerer Verbrennungen. *Umschau* 72, Heft 22, S. 736 (1972)
- 215) THEISSING, J.
Kinderaudiometrie mittels E.R.A.
H N O (Berlin) 21, S. 314-316 (1973)
- 216) TRAUTMANN
Die Dialyse von Arzneimitteln und Giften. *Med. Klin.* 67, S. 1489-1490 (1972)

- 217) TYBERGHEIN, J. Einfluß der Pantothenst ure auf die Ototoxicit t
des Kanamycins beim Meerschweinchen.
Med. Welt 18, S. 2017-2020 (1967)
- 218) URLESBERGER, H., Klinische Erfahrungen bei chronischen Harnwegs-
E. ZECHNER infektionen mit Gentamycin.
Wien. Med. Wschr. 119, S. 755-756 (1969)
- 219) VEN, J. Erfahrungsbericht  ber Gentamycin-Behandlung
der chronischen Mittelohrentz ndungen bzw. se-
zernierender Radikalh hlen.
Mschr. f. Ohrenheilk. 104, S. 321-322 (1970)
- 220) WIGAND, M.E., Akute reversible H rverluste durch rasche, hoch-
A. HEIDLAND dosierte Furosemidinfusionen bei terminaler Nie-
reninsuffizienz.
Archiv f. Ohren-Nasen- u. Kehl.k.Heilk. 196,
S. 314-319 (1970)
- 221) WRIGHT, I.M. An experimental study of gentamicin ototoxicity -
Symposium.
Int. Audiol. Suppl. (Leiden) 7, S. 393 (1968)

Herrn Professor Dr. H. J. Theissing danke ich für die Annahme des Themas und die Unterstützung bei der Planung und Durchführung.

Herrn Oberstarzt a.D. Dr. H. Voigt danke ich für die bereitwillige Erlaubnis zur Durchführung der Untersuchungen in den Räumen der HNO-Abteilung des Bundeswehrzentralkrankenhauses.

Frau Dr. rer.nat. W. Ehrenberg-Kieckebusch danke ich für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Herrn Ulrich Dröge danke ich für die Unterstützung bei der Beschaffung der Literatur.

LEBENS LAUF

Am 8. Juli 1943 wurde ich als Sohn des Oberfeuerwerkers Werner Riedel und seiner Ehefrau Ursula, geb. Consilius, als drittes Kind in Bad Liebenwerda (Sachsen-Anhalt) geboren. Ich wurde evangelisch getauft und verlebte eine ruhige Kinderzeit im Elternhaus. Vom 1. Sept. 1949 bis Sommer 1957 besuchte ich die Volksschule Bad Liebenwerda, daran anschließend die Oberschule Elsterwerda bis Pfingsten 1958. Im Herbst 1953 wurde mein Vater von Organen des Staatssicherheitsdienstes der DDR aus politischen Gründen verhaftet und zu 8 Jahren Zuchthaus verurteilt. Meine Mutter mußte allein für den Unterhalt der fünfköpfigen Familie sorgen. Weihnachten 1957 wurde mein Vater vorzeitig aus der Haft entlassen. Durch Boykott der SED erhielt er keine Arbeitsstelle. Die wirtschaftliche Lage der Familie wurde untragbar. Pfingsten 1958 flohen wir über Berlin in die BRD. Nachdem ich vorübergehend als Tankwart arbeitete, besuchte ich ab September 1958 die Wirtschaftsoberschule Offenburg (Baden), die ich 1961 mit dem Zeugnis der Mittleren Reife verließ. Ich besuchte anschließend die Tilemannsschule Limburg/Lahn (Gymnasium und altsprachliches Gymnasium), an der ich im Februar 1964 das Zeugnis der Reife erhielt. Am 1.4.1964 begann eine dreijährige Verpflichtungszeit als Zeitoffizieranwärter bei der Luftwaffe. Am 31. März 1967 wurde ich als Leutnant der Reserve wieder entlassen. Mit dem Sommersemester 1967 nahm ich mein Medizinstudium an der Universität Mainz auf, das ich nach 11 Semestern am 6. Dez. 1972 mit Abschluß der Ärztlichen Prüfung beendete. Der Bundesminister der Verteidigung, der mein Studium von Beginn an mit einem Stipendium unterstützte, stellte mich wieder zum 1. Febr. 1971 als Zeitoffizier ein, um mich nach Erhalt der Approbation am 1. Jan. 1974 als Berufssanitätsoffizier zu übernehmen. Seit dem 31. Aug. 1973 bin ich mit Fräulein Ursula Dirr verheiratet. Meine Frau unterrichtet als Studienrätin in den Fächern Biologie und Chemie am Gymnasium. Nach einer entsprechenden Ausbildung am Flugmedizinischen Institut der Luftwaffe in Fürstenfeldbruck und im Jagdbombergeschwader 33 bin ich seit 1. Dez. 1974 als Fliegerarzt im Jagdbombergeschwader 33 in Cochem (Mosel) eingesetzt.

